ANGELA PELTEC

BOALA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC: DE LA MODIFICAREA STILULUI DE VIAȚĂ PÂNĂ LA TRANSPLANTUL HEPATIC



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU"

ANGELA PELTEC

BOALA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC: DE LA MODIFICAREA STILULUI DE VIAȚĂ PÂNĂ LA TRANSPLANTUL HEPATIC

MONOGRAFIE

Redactor științific: prof. univ. dr.hab.șt.med. **Sergiu Matcovschi**

Chișinău • 2019

CZU: 616.36-003.826+616.36-089.819.843

Aprobat de Senatul Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (Proces-verbal nr.7/9 din 24.05.2018)

Autor: **Angela Peltec**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Recenzenții: **Mihail Popovici**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Academician AȘ RM

Adrian Hotineanu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Valentin Gudumac, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Redactor științific: **Sergiu Matcovschi,** doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Redactor: **Constantin Crăciun**

Coperta, machetarea computerizată: **Veaceslav Popovschi**

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Peltec, Angela.

Boala ficatului gras nonalcoolic - de la modificarea stilului de viață până la transplanatul hepatic: Monografie / Angela Peltec; red. șt.: Sergiu Matcovschi; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu".- Chișinău: Imprint Star, 2019 (F.E.-P. "Tipografia Centrală"). - 304 p.

100 ex.
ISBN 978-9975-3159-8-2.
616.36-003.826-089.819.843
P 49

Persoanelor dragi care
sunt întotdeauna alături de mine:
familiei mele, părinţilor mei,
Profesorului Mircea Diculescu,
care a fost la temelia formării mele profesionale,
şi colegului meu de facultate, Vlad Braşoveanu,
pentru sprijin şi susţinere permanentă

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR

ABCC2 – gena ce codifică proteina – ATP binding cassette subfamily C member 2
ACC – acetyl CoA carboxylase
ACL – ATP-citrat-lipaza
ADC – acid dezoxicolic
ADN – acidul dezoxiribonucleic
AES – thè Androgen Excess Society
AFP – alifa fetoprotein
AGEs – advanced glycation end product
AGL – acizi graşi liberi
AGMN – acizi graşi mononesaturaţi
AGNE – acizi graşi ne-esterificaţi
AGPN – acizi graşi polinesaturaţi
AGTR1 – gena ce codifică proteina angiotensin II receptor type 1
AGS – acizii graşi saturaţi
ALAT – alaninaminotransferaza
AOC – acidul obeticolic
AOS – apnee obstructivă de somn
APOC3 – apolipoproteina C3
APOB – gena ce codifică apolipoproteina B
APOE – apolipoproteina E
ASAT – aspartataminotransferaza
ATF6 – activating transcription factor 6
ATP – adenozin trifosfat
ATP III – Adult Treatment Panel III
ASK-1inhib. – inhibitorii ASK1- apoptosis signal-regulating kinase 1 (selosertib)
ASRM – The American Society for Reproductive Medicine
AU – acidul uric
BAC – boala arteriilor coronariene
ATGL – adipoz triacilglicerol lipaza
BAX – proteina pro-apoptotică
BCL-2 – proteină anti-apoptotică
BCV – boli cardiovasculare
BFGNA – boala ficatului gras non-acoolic
BHA – boala hepatică alcoolică
BMP – bone morphogenetic protein
BRC – boala renală cronică
BRFSS – Behavioral Risk Factor Surveillance System
CC – ciroza criptogena
CCl4 – tetraclorură de carbon
CCL2 – CC motif chemokina ligand-2
CCR2, CCR5 – receptorii 2/5 C-C motif chemokin CD14 – gena umana cluster of differentiation 14
CETP – cholesterol ester transfer protein
CHC – carcinom hepatocelular
ChREBP – carbohidrat response element-binding protein
CK18 – citokeratina 18
CMV – citomegalovirus
CoA – acetil-coenzima A
CSH – celulele stelate hepatice
CT – colesterol total
CUSA Excel – Cavitron Ultra-Sonic Aspirator

CV – cardiovascular
CVC – Cenicriviroc – antagonistul al receptorului 2/5 C-C motif chemokin
CVDE – coeficientul de variaţie a dimensiunii eritrocitelor
DAMPs – damage-associated molecular patterns
DEC – dezruptorii endocrini chimici
DIOS – dysmetabolic iron overload syndrome
DG – diabet gestaţional
DPP4 – dipeptidil peptidaza 4
DS – deviaţia standard
DSX – deferasiroxul
DZT2 – diabet zaharat tip 2
EASD – European association of study of diabet
EASL – European association of study of live disease
EASO – European association of study of obesity
EBV – Epstein-Barr virus
ECG – electrocardiograma
ECV – evenimente cardiovasculare
eNOS – oxidului de azot endotelial
ENPP1 – ectonucleotid pirofosfataza/fosfodiesteraza 1
EPIC – chestionar alimentar
ESHRE – The European Society of Human Reproduction and Embryology
eSON – expresia sintetazei oxidului nitric
FADS1 – fatty acid desaturase 1
FAS – fatty acid synthase
Fe – fier
FGH – fracţia grăsimii hepatice
FFA – free faty acid
FIB4 – Indexul Fibrosis 4
FN-kB – factorul-κB nuclear
FXR – farnesoid X receptor
GCKR – glucokinaza regulator
GCFC – glutamate cysteine ligase catalytic subunit
GCFM – glutamate cysteine ligase modifier subunit
GGT – gama-glutamiltransferaza
GTP – guanozin trifosfat
GIMC – grosimea intimă medie a carotidei
GLP-1 – protectiv hormon glucagon-like peptid 1
GLP-1RA – glucagon-like peptid- receptor 1 agonist (liraglutid, dulaglutid, semaglutid);
GLUT4 – transportorul de glucoză 4 (of glucose transporter 4)
GNG – gluconeogeneză
GRWR – graft-recipient weight ratio
GV – grăsimea viscerală
Hb – hemoglobina
HbAlc – hemoglobina glicată
HC – hepatocite
HCC – hepatocelular carcinoma
HDL – high-density lipoprotein
HIF-la – factor de transcriere, inductibili de hipoxie
HIV – virusul imunodeficienţei umane
HFE – gena ce codifică human hemochromatosis protein

HJV – hemojuvelin
HOMA – IR – modelul homeostaziei pentru rezistența la insulină
HTA – hipertensiunea arterială
HTAG – hepatic triacilglicerol
HR – hazard ratio
Hsp47 – heart shok protein 47
IAL – indicele androgenului liber
IDF – the International Diabetes Federation
IDO – indicele de desaturare de oxigen
IgG – imunoglobulina G
i-HIF 2a – factor de transcriere, inductibil de hipoxie
ILlb – interleukina lb
IL12 – interleukina 12
IL6 – interleukina 6
IMC – indicele masei corporale
INR – interational normalization ratio
IR – insulinorezistența
IRE la – inositol-requiring protein la
IRS-1 – substratul 1 al receptorului de insulină (insulin receptor substrate 1)
JNK – kinaza Jun N-terminale
KLF6 – gena ce codifica proteina Kruppel Like Factor 6
LD – lobul drept hepatic
LDL – low density lipoproteins – lipoproteinelor de densitate joasă
LDN – lipogeneza ***de novo***
LOS – losartanul
LOXL-2 – enzima lysyl-oxidase-like
LPIN1 – gena ce codifica proteina lipin-1
LPS – lipopolizaharide
LS – lobul stâng hepatic
LT – leucotrien
LTE – lanțului de transport al electronilor
LXRa – liver X receptor-a
MI – macrofag
MAT la – enzima metionil adenosiltransferaza
MBD – medicina bazată pe dovezi
MDA – malondialdehidă
MELD – model for end-stage liver disease
mARN – acidul ribonuclein mesager
MBOAT7 – gena ce codifică membrane-bound O-acyltransferase domain – containing 7
MG – media geometrică
MRE – elastografia prin rezonanța magnetică
MRI PDFF – magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction
mTOR – mammalian target of rapamycin
MTTP – microsomal triglyceride transfer protein
NAC – N-acetil cistein
NAS – scorului de activitate a BFGNA
NIN – proteina ninein
miR – microARN
NFC – NAFLD fibrosis score
NF-kB – factorul nuclear kappa-B
NFP – non funcția primară
NHANES – the National Health and Nutrition Fxamination Survey
NLR – NOD-like receptors

NLRP3 – gena ce codifică proteina cryopyrin
OD – odd ratio
ON – oxidul nitric
OPTN – Organ Procurement and Transplantation Network
OSOTC – Ohio Solid Organ Transplantation Consortium
PAI 1 – inhibitorul activării de plasminogen-1
PAMP3 – patogen-associated molecular paterns – patert molecular patogen asociat
PERK – protein kinase R-like ER kinase
PCR – proteina C reactivă
PCV – patologie cardiovasculară
PEMT – phosphatidylethanolamine N-methyltransferase
PI3K – fosfoinositol-3 kinazei
PIO – pioglitazon
PNPLA3 – gena ce codifică patatin-like phospholipase domain-containing protein 3
PPAR – peroxisome proliferator-activated receptors
PROCAM – scorul de risc cardiovascular
Proton HI – spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară
PRR – germ-line encoded pattern recognition receptors
PUF A – polyunsaturated fatty acids
QDScore – algoritm de predicție a riscului de diabet în următorii 10 ani
RCV – riscurile cardiovasculare
RDW – red blood cell distribution width
RE – reticulum endoplasmatic
RFG – rata de filtrație glomerulară
RI – rezistenta la insulina
RM – rezonanța magnetica
RPN – proteinele non-pliate
SAM – S – adenosyl methionine
SAR – specii de azot reactiv
SAS – sindromul de apnee în somn
SCD-1 – stearoil-coenzima A desaturaza 1
SCORE – scorul de risc cardiovascular
SDSF – sindromul dismetabolic de supraîncărcare cu fier
SFR – scorul Framingham
SGLT2 inhib. – inhibitorii proteinei sodiu/glucoza cotransporter 2 (canagliflozin, luseogliflozin);
SHBG – sex-hormone binding globulin
SHNA – steatohepatita non-acoolică
SIM – Simtuzumab – anticorp monoclonal împotriva enzimei lysyl-oxidase-like
SLC2A1 – gena ce codifica proteina tip 1 transportoare de glucoza
SLC27A5 – gena ce codifică proteina solute carrier family 27 member 5
SMAD – factori transcripționali
SMet – sindromul metabolic
SMetPT – sindrom metabolic postransplant
SNP – singl nucleotid polimorfizm
SO – stresul oxidativ
SOD2 – superoxide dismutase 2, mitochondrială
SOPC – sindromul ovarului polichistic

SOR – specii de oxigen reactive

Sp02 – saturaţie de oxigen

SRE – sistemul reticuloendotelial

SREBP-1 – sterol regulatory element binding protein 1

SRMN – spectroscopie prin rezonanţă magnetică

SRO – specii reactive de oxigen

SRTR – Scientific Registry for Transplant Recipients

SSBIS – suprapoluare bacteriană a intestinului subţire

SUA – Statele Unite ale Americii

sVAP-1 – forma solubilă a proteinei-1 a adeziei vasculare

TAD – tensiunea arteriala diastolică

TAS – tensiunea arterială sistolică

TCF7L2 – transcription factor 7-like 2

TFR2 – gena ce codifică proteina transferrin receptor 2

TG – trigliceride

TGFβ – factorul de creştere transformator-β

THDV – transplant hepatic de la donator viu

TLR4 – toll-like receptor 4

TM6SF2 – gena ce codifică transmembrane 6 superfamily member 2

TMC4 – gena ce codifică transmembrane channel-like 4

TNF – tumor necrosis factor

TZDs – tiazolidindione

UNOS – United Network for Organ Shering

UTI – unitatea de terapie intensivă

VAP – vascular adhesion protein-1

VHB – virusul hepatic tip B

VHC – virusul hepatic tip C

VHM – vena hepatică medie

VCTE – vibration-controlled transient elastography

VLDL – lipoproteine cu densitate foarte mică

VO2 max– volumul maximal de oxigen

4-HNE – 4-hidroxi-2-nonenal

5-LO – 5-lipoxiginaza

↑ – creşterea

CUVÂNT ÎNAINTE

Monografia „Boala ficatului gras non-alcoolic – de la modificarea stilului de viață până la transplant hepatic" este consacrată unei probleme actuale a medicinei clinice contemporane, și anume, studierii rolului mecanismelor patogenice multifactoriale, care stau la baza dezvoltării dereglărilor homeostazice la bolnavii afectați de boala ficatului gras non-alcoolic (BFGNA), în special, rolului acestei patologii în creșterea riscului unor boli multifactoriale, precum patologia cardiovasculară, diabetul zaharat, tulburările neuroendocrine etc. Necesitatea elaborării monografiei „Boala ficatului gras non-alcoolic – de la modificarea stilului de viață până la transplant hepatic" este impusă, pe de o parte, de creșterea alarmantă, în decursul ultimului deceniu, a frecvenței acestei patologii, iar pe de altă parte – de lipsa, în aceste împrejurări, a unei lucrări, care ar integra cele mai importante realizări în domeniu.

Numeroase studii efectuate în acest domeniu au evidențiat existența unui vast interes asupra BFGNA, a metodelor de diagnostic al dereglărilor metabolice caracteristice acestei maladii și complicațiilor ei. Totodată, se cere de menționat că, în ciuda progreselor actuale înregistrate, BFGNA ridică probleme deosebite, dar, până în prezent, nu există nici unanimitate, nici o poziție unică, la care să adere majoritatea cercetătorilor acestui subiect medical. Acest domeniu rămâne extrem de complex, chiar controversat, din punct de vedere conceptual și terapeutic. Problema merită o atenție deosebită, cauzată de frecvența înaltă a BFGNA, cu o evoluție severă și un grad înalt de risc al complicațiilor severe. Până în momentul actual, nu este elucidată succesiunea evoluției dereglărilor metabolice, caracterul lor în diverse combinații ale componentelor lor, rolul lor patogenetic, lipsesc criteriile veridice de diagnostic precoce, ce ar sta la baza elaborării unor metode optime de diagnostic, evaluare, tratament, profilaxie și reabilitare a maladiei.

Autoarea a umplut acest gol cu succes, monografia incluzând nu numai principalele realizări în domeniu. Lucrarea cuprinde, mai întâi de toate, date-

le despre epidemiologia și istoricul maladiei, patofiziologia BFGNA, relațiile dintre BFGNA și patologiile hepatice, cardiovasculare, rolul factorilor de risc, diabetul zaharat, impactul tulburărilor neuroendocrine, inclusiv apneea obstructivă, tulburările de somn și sindromul ovarului polichistic. Volumul tratează, în continuare, problemele ce țin de rolul patogenetic al diferiților biomarkeri, cum ar fi cei enzimatici (GGT, ALAT), sau metabolomici (bilirubina, acidul uric, hemoglobina și fierul), precum și impactul BFGNA la realizarea transplantului hepatic.

În premieră mondială, autoarea a reușit să sublinieze importanța acestor biomarkeri care permit aprecierea diverselor modificări ale homeostaziei în BFGNA și care joacă un rol patogenetic important fiind un factor agravant la asocierea cu patologiile multifactoriale în tratamentul și prevenirea cărora noi nu am atins, însă, succesul dorit.

Noutatea științifică este incontestabilă, ține de studierea complexă a mecanismelor patogenice polifactoriale, care stau la baza patogeniei BFGNA și complicațiilor ei. În ansamblu, au fost obținute rezultate cu noutate științifică evidentă, importante pentru serviciul medical specializat.

Astfel, datele prezentate în această lucrare, în baza literaturii de specialitate și a cercetărilor proprii, cu multă precizie și claritate, fac să vină în ajutor clinicianului, medicului de laborator, cercetătorilor științifici, rezidenților, studenților.

Valentin Gudumac,
dr. hab. șt. med., profesor universitar
Catedra Medicina de laborator,
șef laborator de biochimie,
USMF *Nicolae Testemițanu*

NOTĂ INTRODUCTIVĂ

În secolul XX, din cauza modificărilor importante ale stilului de viață, s-au modificat radical prioritățile privind sănătatea în majoritatea arealurilor din lume, provocând creșterea incidenței bolilor non-transmisibile. O nouă epidemie, în bolile cronice ale ficatului este legată de boala ficatului gras non-alcoolic (BFGNA), ce a evoluat paralel cu creșterea, la nivel mondial, a obezității.

În ultimii 25 de ani, BFGNA a fost în vizorul atât al clinicienilor, cât și al cercetătorilor. Treptat, au fost acumulate date importante privind: 1) factorii de risc comportamentali și genetici, care influențează progresia și prognosticul bolii [119]; 2) complicațiile hepatice și extrahepatice [118] și 3) strategiile de tratament adecvat [8]. Cu toate progresele obținute, prevalența BFGNA se află în creștere continuă, ceea ce, probabil, poate fi explicat prin valul de epidemie al obezității și diabetului zaharat tip II (DZT2), care este numit „diabesity" și absența opțiunilor de tratament efectiv. Boala ficatului gras non-alcoolic, fiind un combustibil în circuitul închis al epidemiei de „diabesity" [34], poate debuta destul de timpuriu, chiar și „in utero" [49] și, la expunerea îndelungată la factori provocatori, crește riscul de progresie a bolii și al complicațiilor. Deci, ce se poate face pentru a opri dezvoltarea sau reduce prevalența acestei boli? Ghidul Clinic European privind gestionarea BFGNA a fost publicat recent de către trei societăți – a Studiului Ficatului, Diabetului și Obezității [44]. Experții manifestă îngrijorări cu privire la dificultățile de efectuare a strategiilor de screening și urmărire, la un număr foarte mare de indivizi, care vor necesita aceste acțiuni. Într-adevăr, numărul de persoane cu risc pare să fie prea mare, pentru a se putea asigura accesibilitatea la sistemele naționale de asistență medicală, dar criteriile de selecție nu garantează o sensibilitate și specificitate satisfăcătoare pentru a identifica progresia bolii. Markerii non-invazivi ai BFGNA pot fi folosiți pentru valoarea lor negativă predictivă în vederea selecției pacienților supuși biopsiei hepatice și aprecierii prognosticului bolii, dar nu și în ghidarea strategiilor de tratament, dat fiind faptul că intervențiile farmacologice validate lipsesc în momentul actual. Ca urmare, controlul bolii poate fi realizat doar prin intervenții sociale adecvate, care vizează influența asupra factorilor de risc, de asemenea, implicați în patogeneza „diabesity". Ciroza provocată de steatohepatita non-alcoolică (SHNA) și carcinomul hepatocelular din cadrul SHNA (HCC – SHNA) constituie doar „vârful aisbergului" consecințelor bolii.

Autorul

1

EPIDEMIOLOGIA ȘI ISTORICUL NATURAL AL BFGNA

1.1 EPIDEMIOLOGIA

1.1.1 Factorii demografici și metabolici

Factorii demografici (etnie, vârstă și sex) și metabolici (componentele sindromului metabolic (SMet)) modulează riscul de dezvoltare BFGNA. Pacientul tipic, cu BFGNA, este un bărbat cu vârsta cuprinsă între 60 și 85 de ani, de origine hispanică; în schimb, indivizii de origine africană dezvoltă mai rar BFGNA [69]. Pacienții care prezintă obezitate severă (~98%) sau DZT2 (~70%) sunt predispuși la maximum la dezvoltarea BFGNA; în rândul pacienților cu DZT2, indiferent de sex, BFGNA este la fel de răspândită, în timp ce la indivizii non-diabetici cu BFGNA, de obicei, o mai mare incidență se observă la sexul masculin [69]. Riscul de BFGNA este, de asemenea, maxim, (~85%) dintre pacienții cu dislipidemie combinată și creșterea nivelului aminotransferazelor serice [13]. Prevalența SHNA variază de la 59,1% la pacienții cu BFGNA, la care s-a efectuat biopsia, la 29,9% (America de Nord) și 6,7% (Asia), din rândul pacienților ce nu au fost supuși biopsiei hepatice [118]. Incidența regională cumulată a BFGNA, estimată pentru Asia și Israel, a fost raportată ca fiind de aproximativ 52 la 1000 și 28 la 1000 de persoane-ani, respectiv [86]. În Italia, un studiu efectuat pe un grup de femei, ce au suportat histerectomia, a relevat că rata de incidență a BFGNA a fost de cca 2% femei/an [15]. O meta-analiză recentă a estimat că rata medie cumulată de progresie a fibrozei pe an pentru pacienții cu SHNA dovedită prin biopsie a fost de 0,09, iar aprox. 40% dintre acești pacienți, în decursul timpului, au progresat la stadii mai avansate [118]. Incidența anuală a HCC la pacienții cu BFGNA a fost de 0,44 la 1000 de persoane-ani, în timp ce cifra corespunzătoare pentru pacienții cu SHNA a fost de 5,3 per 1000 de persoane-ani [118]. Comparativ cu subiecții

de control non-BFGNA, pacienții cu BFGNA sunt expuși unui risc de aproape de două ori mai mare al mortalității legate de patologia hepatică [118] și la un risc crescut de a dezvolta evenimente fatale și non-fatale cardiovasculare. Studii recente au descris caracteristicile specifice epidemiologiei BFGNA la indivizii slabi [120], persoanele în vârstă [9] și copii [78].

1.1.2 Factorii etnici

BFGNA este cea mai răspândită patologie hepatică în țările industriale din Occident cu prevalența raportată între 6-35% (în medie 20%) [119]. O revistă sistematică de literatură și o meta-analiză recentă au estimat că 25% din populația mondială adultă are BFGNA diagnosticată imagistic (ultrasonografia abdominală sau spectroscopia prin rezonanță magnetică nucleară protonică). Deși BFGNA a fost foarte răspândită pe toate continentele, cele mai mari ponderi au fost înregistrate în America de Sud (31%) și Orientul Mijlociu (32%), urmate de Asia (27%), în timp ce cele mai scăzute ponderi au fost stabilite în Africa (14%) [118] (Figura 1.1 și Figura1.2).

În Statele Unite, ponderea BFGNA este de 30%, din care 10,3% dintre pacienți prezintă fibroză avansată [66]. BFGNA per se nu reprezintă un factor de risc ce crește mortalitatea, iar, în prezența fibrozei avansate, este un predictor semnificativ al creșterii mortalității, dar, mai degrabă, cauzate de patologia cardiovasculară. [27,57] În SUA, prevalența BFGNA poate varia în dependență de etnie. În acest context, cea mai mare prevalență este raportată la americanii de origine hispanică, urmată de cea a americanilor de origine europeană și apoi de prevalența celor de origine africană [6,13,19,52,65,89,96,100,104]. Prevalența joasă a BFGNA, la afro-americani este surprinzătoare din cauza prevalenței mai mari a obezității și hipertensiunii la afro-americani, decât la latino-americani [13,96]. Pacienții latino-americani cu SHNA, în comparație cu pacienți albi non-latini, sunt mai tineri (vârsta medie 44,2 ani vs 50,9 ani), au mai puțină activitate fizică, dar au un aport mai mare de carbohidrați în rația alimentară. Prevalența BFGNA la latino-americani variază în dependență de țara de origine – indivizii hispanici, de origine mexicană, au prevalența BFGNA de 33%, cei de origine dominicană – de numai 16% și latino-americanii din Puerto Rico – de 18% [31,54,96]. Unele dintre aceste diferențe pot fi explicate prin factorii genetici – diferențe genetice în metabolismul lipidelor, la afro-americani se atestă un nivel mai scăzut al trigliceridelor în ser și nivelul

mai înalt al colesterolului HDL, decât la pacienți cu BFGNA hispanici sau albi [70]. Alte diferențe se justifică prin factori de mediu, precum dieta, exercițiile fizice, consumul de alcool.

În **America de Sud**, prevalența BFGNA este mai mare decât în SUA și este estimată la 30,45% (95% IC 22,74 – 39,45) [118]. În Chile – prevalența BFGNA se estimează la 23% (diagnosticat prin ultrasonografie) [93], în Columbia – la 26,6% [72]. În Brazilia, se raportează cea mai mare prevalență (30%), iar în Peru, cea mai mică (13%) [51,53,72,85].

În **Europa**, prevalența se estimează la 25-26%, cu diferențe largi între diferite populații (de la 5% la 44%) [8] (Tabelul 1.1).

Tabelul 1.1

Prevalența BFGNA la diferite populații din Europa

Țările	Metoda de diagnostic	Prevalența
14 țări din UE (2009) [34]	FLI	33,0% (adulți)
Franța	EH, biopsia	26,8% (stetoza)
Germania (2007) [49]	US ,EH	2,0% (36% copii obeji)
Germania (2009) [44]	US	30,0% (adulți)
Grecia (2010) [129]	Examen histologic	31,0% (adulți)
Italia (2007) [8]	US	26,0% (adulți)
Italia (2010) [20]	US	12,5% (adolescenți)
Italia (2007) [97]	US	44% (copii obeji)
Italia (2007) [110]	US	69,5% (pacienți cu DZ)
Italia (2013) [107]	TG	78,8% (adulți)
România (2008) [91]	US	20,0% (adulți)
Spania (2010) [17]	US	25,8% (adulți)
Spania (2015)	Examen histologic	51,6% (colecistectomie)
Marea Britanie (2011) [117]	US	42,6% (pacienți cu DZ)
Marea Britanie (2012) [5]	EH	26,4% (adulți)
Ungaria (2012) [111]	US	22,6% (adulți)

FLI – fatty liver index – indicele ficatului gras, US – ultrasonografia abdominală, EH – creștere enzimelor hepatice, TG – creșterea trigliceridelor, DZ – diabet zaharat, UE – Uniunea Europeană

Regiunea Asia și Asia-Pacific este o zonă extrem de neomogenă, din punct de vedere economic, politic, și educațional, fapt asociat cu variații nutriționale ale stilului de viață și cu sedentarism. Prevalența BFGNA, în China, este variabilă și depinde de regiune. Pentru populația Chengdu (China de Sud-Est), prevalență BFGNA a fost estimată la 12,5%; pentru Shanghai (China de Est), în 2005, a fost – 15%, dar, în 2012, a atins nivelul de 38,17%; pentru Guangdong (sudul Chinei) – 17% și cei din China Centrală – 24,5% [28,68,127], în Hong Kong (diagnostic prin spectroscopie cu rezonanța magnetică nucleară protonică) – prevalența de 28,8% (la populația neobeză – 19,3%, ce suferă de obezitate – 60,5% [115]. În populația generale din Taiwan, prevalența BFGNA a fost de 11,4% [21] și este mai mare la populația vârstnică (vârsta

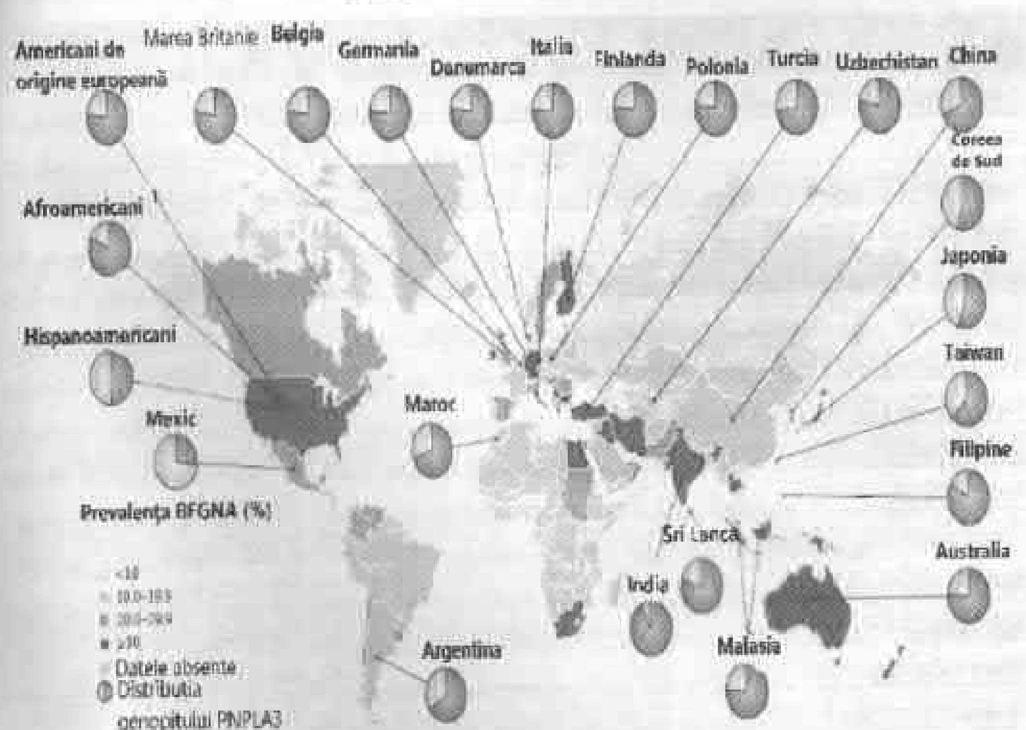


Figura 1.1. Prevalența BFGNA și distribuția genotipului PNPLA3 *(gena ce codifică patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 - prezentată ca secțiunea gri deschis în diagramă rotundă). Diagrama adaptată din [127].*

medie 70,3±4,6 ani) – 50,1% [48] şi la cei ce suferă de sedentarism (prevalenţa BFGNA la şoferii de taxi – 66,4%) [112].

În **Japonia**, prevalenţa BFGNA în 2005 a fost de 25% [42] (s-a observat creşterea prevalenţei de la 12,6%, până în anul 1990, la 30,3% în 1998) [61]. Un studiu din Coreea de Sud, în anul 2013, la o populaţie de 141.610, a depistat că 27,3% dintre indivizi suferă de BFGNA [50].

Ţările **Asiei de Sud** şi **India** subcontinentală reprezintă ţari cu modificări

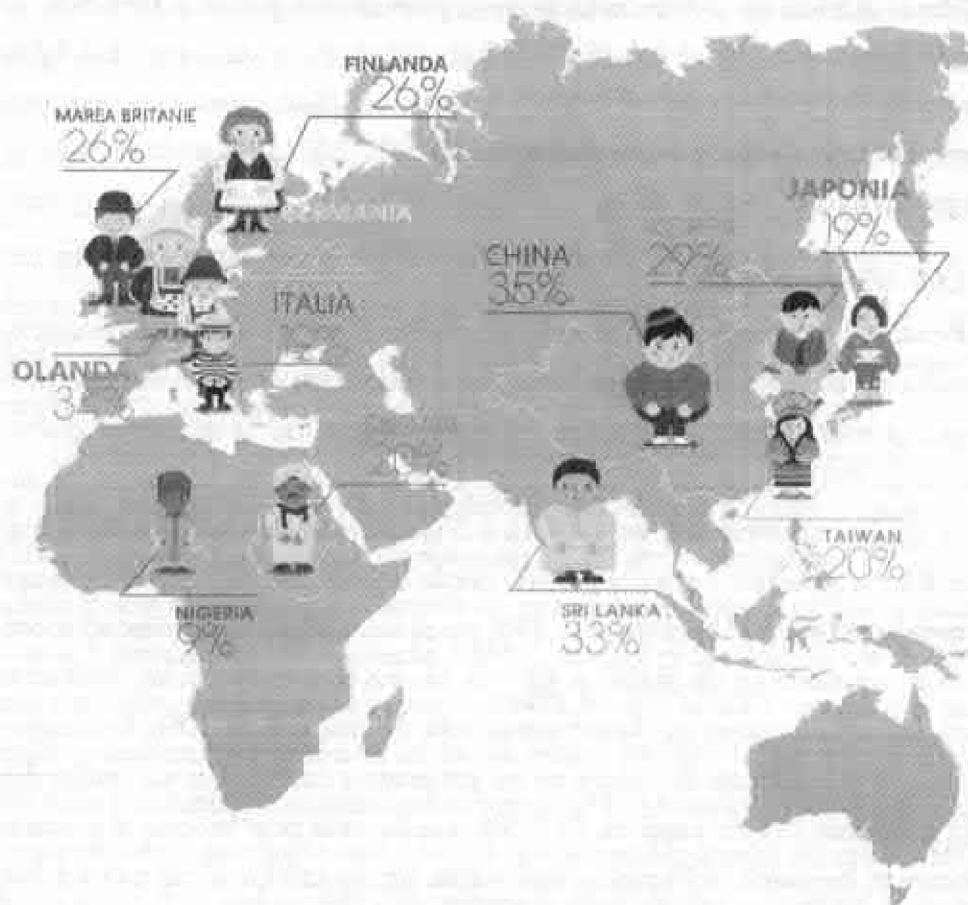


Figura 1.2. Epidemiologia BFGNA în Eurasia şi Africa. *Boala ficatului gras non-alcoolic este cea mai răspândită patologie hepatică cronică, fiind a doua cauză a transplantului hepatic după hepatita cronică de etiologie virală tip C şi a treia cauză a hepatocarcinomului. Peste 25% din populaţia globului este afectată de această boală. Harta reprezintă prevalenţa bolii în continentele Europa, Asia şi Africa. Autor: Prof. univ. Vincent Wang (Universitatea Chineză din Hong Kong). Adaptat International Digestive Disease Forum.*

rapide economice și sociale cu tendințe de urbanizare și diferențe importante între populația urbană și rurală. Pentru populația rurală din India, care se caracterizează prin stilul tradițional de alimentație și de viață, este caracteristică prevalența joasă a BFGNA (9%), dar la populația urbană, se păstrează tendințele populației din Vest și prevalența se-nscrie între limitele 16% și 32% [25, 106, 3]. Tendințe similare au fost observate și în alte țări din regiune, precum Șri Lanka, Malaysia, Singapore și Indonesia [23,26,37,79].

Țările Africii au o tendință spre o prevalență joasă a BFGNA. În Nigeria, prevalența este de 9,5-16,7% la indivizii cu diabet zaharat și 1,2-4,5% la indivizii fără diabet zaharat [83,87]. În Africa de Sud, prevalența persoanelor cu obezitate și supraponderale este de 45-50% [63]. La populația sudaneză, prevalența BFGNA, în 2014, a constituit 20% [2] (Figura 1.2).

1.1.3 Vârsta și sexul

Pentru populația pediatrică, problema BFGNA este în ascensiune. Dezvoltarea BFGNA debutează intrauterin. Folosindu-se spectroscopia prin rezonanța magnetică, a fost arătat că copiii născuți de la mame cu diabet gestațional (DG) prezintă steatoză [38]. Copiii născuți de la mame, ce sufereau de DG și obezitate, au avut, la 1-3 săptămâni de viață, cu 68% mai mare fracția grăsimii hepatice (FGH) decât cei născuți de mame cu masa ponderală normală [14]. *Patel și al.* [90] au evaluat 33 de copii născuți morți de mame ce sufereau de diabet și 48 – de mame fără diabet și au evidențiat că cei născuți de mame cu diabet aveau rata de steatoză de 79%, în comparație cu 17% – născuți de mame ce nu prezentau diabet. Un alt studiu din Italia a evaluat 191 de copii cu BFGNA, confirmată prin biopsie și a arătat că steatoza hepatică, inflamația, balonarea hepatocitelor și fibroza au fost mai pronunțate la copiii care nu au fost alăptați la sân [82].

Obezitatea reprezintă un factor de risc pentru BFGNA, atât pentru adulți, cât și pentru copii [101]. Rata obezității copiilor este în creștere de la 5%, în 1960, la 16,9%, în 2009-2010. În concordanță cu „Study of Child and Adolescent Liver Epidemiology", aproximativ o treime dintre copiii

obezi dezvoltă BFGNA [102]. Steatoza hepatică reprezintă cea mai des întâlnită patologie hepatică la copiii în vârstă 2-19 ani [102]. La copii, ca şi la populația adultă, BFGNA este asociată cu patologia cardiovasculară cu creşterea nivelului colesterolului, LDL (low density lipoproteide), trigliceridelor și presiunii arteriale sistolice [101].

Creșterea masei ponderale, în decursul anilor de școală, reprezintă riscuri mai mari de dezvoltare a BFGNA, decât creșterea ponderii în perioada adultă. Un studiu efectuat în Suedia a testat asocierea dintre indicele masei corporale (IMC) de bază şi dezvoltarea patologiei hepatice terminale sau a mortalității provocate de patologia hepatică la un eșalon de 44248 de bărbați de 18-20 de ani, care au fost înrolați în serviciul militar în anii 1969-1970 [39]. În perioada de urmărire de 38 de ani, tinerii care au fost supraponderali au prezentat un risc cu 64% mai mare de a contracta patologia hepatică, decât cei care aveau IMC mic sau normal. Majorarea de la valori normale (IMC normal – 18-25kg/m2) cu fiecare unitate a IMC provoca creșterea riscului de a contracta patologia hepatică cu 5%.

Obezitatea la începutul vieții, de asemenea, crește riscul apariției HCC în viața adultă. Studiul The Cardiovascular Risk in Young Finnis Study [108], după o perioadă de urmărire de 31 de ani, a depistat că BFGNA la adulți poate fi prezisă prin factorii de risc din copilărie, care pot fi modificabili și nemodificabili, incluzând IMC, nivelul plasmatic de insulină, genul masculin, predispoziția genetică (PNPLA3 și TM6SF2 variante) și masa mică la naștere (ce reprezintă un factor recent stabilit). În prezent, incidența HCC în rândurile populației pediatrice cu BFGNA nu este cunoscută, dar se crede că este o patologie rară [38]. A fost semnalat numai un caz de HCC, la un băiat de 7 ani cu BFGNA prezentă [81]. Aceste observații înseamnă că BFGNA și complicațiile ei, incluzând HCC, pot fi anticipate mai lesne la vârsta tânără, diminuând posibilitatea reducerii speranței de viață și cheltuielile sociale suplimentare.

La populația adultă, prevalența BFGNA crește odată cu vârsta: la indivizii mai tineri de 20 de ani este de 20%, dar la cei de 60 de ani și mai mult – de

40% și mai mult [12]. Crește prevalența nu numai a BFGNA, dar și a SHNA și a cirozei, a căror vârstă depășește 50 de ani, în comparație cu grupurile de pacienți tineri [99].

Sexul, de asemenea, prezintă o importanță însemnată în riscul dezvoltării BFGNA. Unele studii relevă că, la bărbați, prevalența BFGNA este mai mare [99]. *Leonardo și al.*, în reviu epidemiologic, conclude că BFGNA este mai frecventă la bărbații mai tineri, de vârstă medie și remarcă un declin la vârsta după 50-60 de ani [69]. La femei, prevalența BFGNA crește după vârsta de 50 de ani și atinge vârful între 60 și 69 de ani și SHNA este, histologic, mai sever la femei, decât la bărbați [69].

BFGNA la indivizii slabi, care, inițial, a fost descrisă la populația asiatică, poate fi depistată la 10-20% dintre americani și europeni [13, 120] (Figura 1.3). Această condiție patologică este asociată cu obezitatea viscerală (ca opusul obezității generale), consumul excesiv de fructoză și grăsimi, factori genetici, incluzând defecte congenitale de metabolism. Afectează persoanele slabe, cu tendințe de sedentarism, care prezintă dereglări ale sensibilității la insulină, riscuri cardiovasculare și creșterea nivelului de lipide în ficat, care, în consecință, provoacă diminuarea capacității de stocare a lipidelor și reducerea funcției mitocondriilor în țesutul adipos și creșterea lipogenezei hepatice *de novo* [24]. Pacienții slabi, ce prezintă BFGNA, sunt mai tineri și mai rar prezintă sindromul metabolic (2-48% indivizi slabi vs 22-64% indivizi obezi sau supraponderali) [120, 121]. Progresia fibrozei la pacienții slabi cu BFGNA este determinată de factorii genetici, dar prezența SHNA la acești pacienți nu este determinată de mutații în gene, care pot influența rezistența la insulină (polimorfismul în ENPP1 și IRS1) sau severitatea steatozei (poliformismul în gena ce codifică patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) și gena ce codifică transmembrane 6 superfamily member 2 (TM6SF2)) [32]. Identificare minuțioasă și corectă a factorilor de mediu (consumul exagerat de fructoză), care stau la baza dezvoltării acestei condiții patologice, în special, sunt efective pentru copii și adolescenți, la care consumul de băuturi dulci este exagerat. În recomandările terapeutice pentru acest grup de pacienți, este binevenită creșterea activității fizice.

1.1.4 Factorii genetici

Agregarea familială, studiile pe gemeni și diferențele interetnice privind predispoziția pentru această condiție patologică au indicat prezența componentei ereditare în BFGNA [4,7,70,103]. Studiile de secvențiere totală a exomului, efectuate la participanții europeni obezi cu BFGNA au găsit mutații patogene în gena sindromului Bardet-Biedl 1 și gena receptorului Melanocortin 3 [92]. *Romeo și al.*, în 2008, în primul studiu genomic publicat, au examinat acumularea triacilglicerolului hepatic (HTAG) și au identificat asocierea creșterii HTAG cu gena PNPLA3 [94]. Polimorfismul uninucleotidic (single nucleotide polymorphism SNP) reprezintă mutația transversală non-sinonimă a nucleotidei citozina cu guanina, ce rezultă schimbarea aminoacidului isoleucina cu metionina. Alte studii au confirmat aceste variante (PNPLA3 rs738409) la pacienții cu BFGNA din Japonia, India și China [1, 11, 126]. *Singal și al.*, în meta-analiză (24 de studii cu 9915 participanți), au depistat asocierea dintre PNPLA3 și severitatea fibrozei [105]. La pacienții cu ciroza hepatică indusă de BFGNA, în meta-analiza ce a inclus 9 studii și 2937 de pacienți, s-a depistat legătura dintre PNPLA3 și riscul crescut de dezvoltare al HCC [105]. Gena ce codifică transmembrane 6 superfamily member 2 (TM6SF2) răspunde de secreția normală a lipoproteidelor de densitatea foarte joasă (VLDL – very low density lipoproteide), de asemenea, este asociată cu creșterea nivelului de grăsime în ficat [62]. *Mahdessian și al.* au descoperit că gena TM6SF2 este reglator al metabolismului de lipide în ficat, care influențează secreția trigliceridelor și conținutul de picături de grăsime în ficat [73].

În prezent, aproximativ 7 categorii de gene sunt asociate cu BFGNA și sunt împărțite în felul următor: 1) exportul/oxidarea lipidelor în steatoză (PNPLA3, TM6SF2, PPAR-alfa, PEMT, MTTP, APOC3, și APOE); 2) metabolismul glucozei și rezistența la insulină (ENPP1/IRS1, GCKR, SLC2A1, GOAT, TCF7L2 și PPARG); 3) importul și sinteza hepatică a lipidelor în steatoză (SLC27A5, FADS1 și LPIN1); 4) stresul oxidativ din steatohepatită (HFE, GCLC/GCLM, ABCC2 și SOD2); 5) răspunsul endotoxinic în steatohepatită (TLR4 și CD14); 6) citochinele (tumor necrosis factor (TNF și IL6); 7) fibroza (AGTR1 și KLF6) [4, 56].

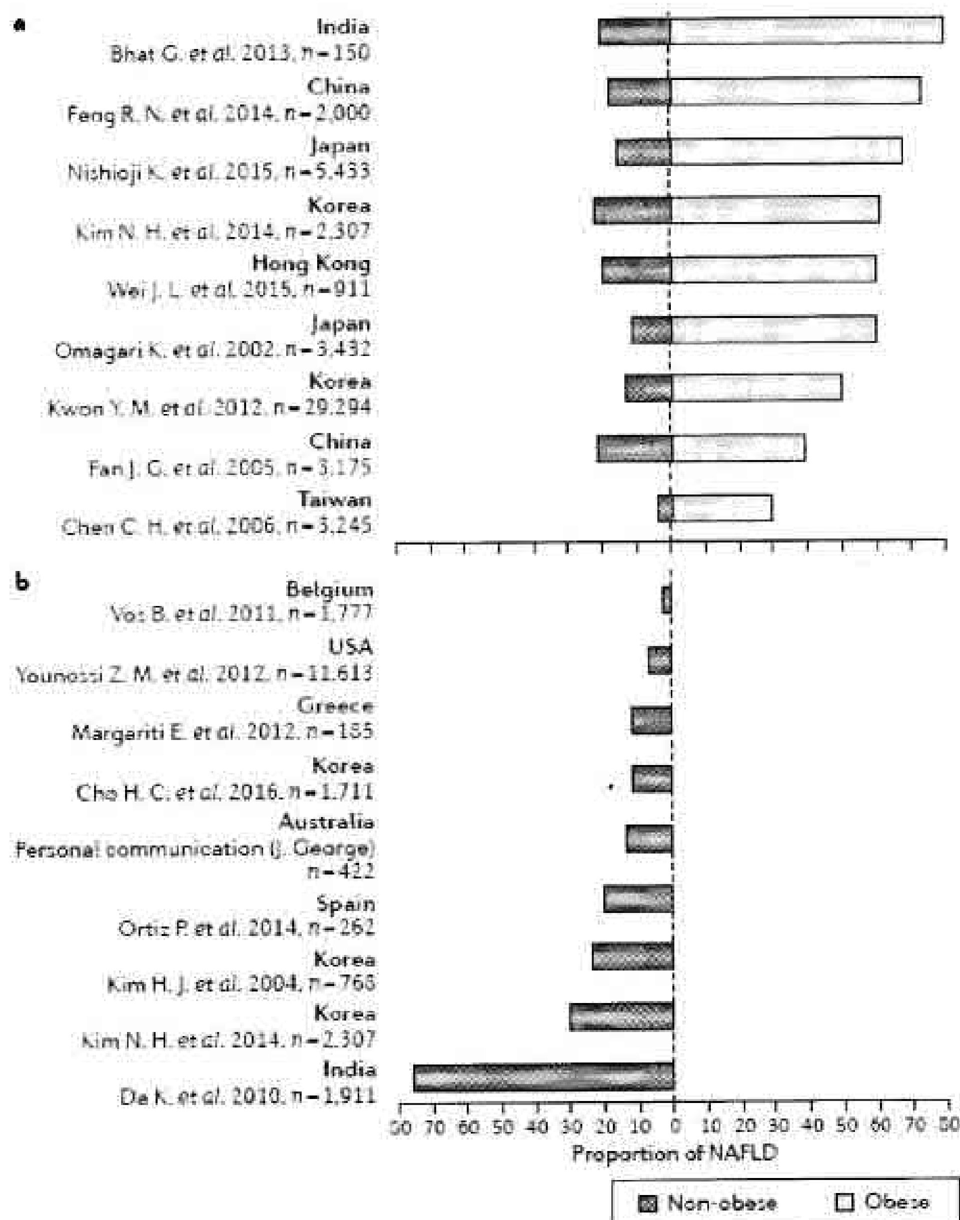


Figura 1.3. Proporția indivizilor cu BFGNA stratificată pe țări și prezența obezității

A.Proporția BFGNA la indivizii slabi și cei care prezintă obezitatea;
B.Proporția BFGNA la indivizi slabi.
Datele din referințe [10,23,25,28,38,59,60,64,76,80,84,88,114,115,120].
Diagrama adaptată din [122].

La descendenții europeni, recent, s-a mai depistat asocierea BFGNA cu gene ce codifică membrane-bound O-acyltransferase domain-containing 7 (MBOAT7) și gena ce codifică transmembrane channel-like 4 (TMC4) [74]. La populația latină din America de Sud, variantele proteinelor TM6SF2 Glu167Lys și PNPLA3 Ile148Met sunt asociate cu progresia BFGNA [4]. Așadar, polimorfismul uninucleotidic (SNP) non-sinonim, în două gene PNPLA3, TM6SF2, a fost cel mai consistent validat pentru a confirma asocierea cu BFGNA în studii separate pe eșaloane mari (Figura 1.1 arată distribuția geografică a pacienților cu BFGNA genotipului PNPLA3).

1.1.5 Factori epigenetici

Deși s-au înregistrat progrese majore în descoperirea bazei genetice a heritabilității BFGNA, apar mecanisme ereditare, altele decât cele codificate în secvența nucleotidică a genelor. Discordanța, în apariția BFGNA la gemenii genetic identici, a fost explicată prin microARN (miR), care sunt ARN mici non-coding ce reglează multiple procese fiziologice prin controlul transcripției și transplației al ARN mesager [123]. Factorii epigenetici ar putea fi, de asemenea, mecanisme, prin care expunerile la factorii de mediu exercită efecte ereditare asupra riscului de îmbolnăvire. Remodelarea metilării ADN genelor-cheie, modificatoare de fibroză, a susținut protecția împotriva fibrozei hepatice induse de tetraclorura de carbon (CCI4) la descendenții șoarecilor masculi, care au prezentat leziuni hepatice mediate de CCI4 [125]. În mod remarcabil, remodelarea metilării ADN-ului a apărut în aceleași gene la pacienții cu SHNA cu fibroză ușoară și datele interesante sugerează că semnăturile epigenetice prezente pe ADN-ul circulant liber ar putea fi un biomarker potențial al acestui efect și, prin urmare, un marker al severității bolii [43,125].

1.1.6 Factori de mediu

Predispoziția genetică poate fi evaluată în contextul factorilor de mediu, care sunt la fel de importanți. Cei mai relevanți sunt factorii nutriționali, de activitate fizică și socio-economici.

1.1.6.1 Dieta, fumatul și stilul de viață

Dieta reprezintă un factor de risc independent pentru dezvoltarea BFGNA, în special dieta bogată în grăsimi [98]. Prin aplicarea dietelor cu restricții energetice și manipulări cu macronutrienții alimentari, numite restricții de carbohidrați, grăsimi sau îmbogățite cu acizi grași mononesaturați, reprezintă modificările dietei care reduc prevalența SMet [36]. Modelul de dietă occidentală, ce presupune un consum înalt de carne roșie, cereale rafinate, produse de patiserie și băuturi încărcate cu zahăr, este asociat cu o mare probabilitate de dezvoltare a SMet și, prin urmare, BFGNA [98].

Deși multe date sugerează că un anumit pattern nutrițional poate predispune la dezvoltarea BFGNA, există puține studii cu nivel populațional. În acest context, un studiu, publicat în 2014, a arătat că pacienții cu BFGNA au avut tendința de a locui în zone cu multe opțiuni de acces la nutriție, inclusiv magazine alimentare, restaurante și localuri de fast-food. În plus, cei care au BFGNA relatează mai des că au cele mai nesănătoase obiceiuri alimentare (consumând alimente procesate și/sau alimente cu un conținut ridicat de grăsimi, sare și zahăr sau sirop de porumb) și, mai frecvent, se alimentează la restaurante [98]. Alte studii axate pe evaluările nutriționiste ale pacienților cu BFGNA au evidențiat o creștere a consumului de alimente cu un conținut scăzut de nutrienți, cu conținut ridicat de sodiu și grăsimi, în special, dietele bogate în grăsimi derivate din carne și cantități mai mici de fructe proaspete [58, 77].

Într-un studiu retrospectiv, cu 2029 de participanți, fumatul era considerat factor de risc independent pentru debutul BFGNA [41]. Utilizarea tutunului predispune la dezvoltarea rezistenței la insulină [18,95,109]. În plus, într-un studiu efectuat în Statele Unite, expunerea pasivă și activă la fumul de țigară a adolescenților sunt puternici predictori independenți ai sindromului metabolic [116].

În ceea ce privește stilul de viață, asocierile au fost prezentate între condiția fizică bună a persoanei și comportamentul sedentar, care reprezintă un risc de dezvoltare a BFGNA și SHNA; severitatea BFGNA se intensifică, de

asemenea, în cazul unui nivel mai scăzut al activității fizice [98]. Persoanele cu ficat gras au un nivel scăzut de activitate fizică și mod de viață sedentar, în comparație cu indivizii sănătoși [35, 40, 55]. În examenul screening privind BFGNA, ar trebui să fie inclusă evaluarea obiceiurilor de activitate fizică [75]. În plus, o parte din schema terapeutică a BFGNA încorporează dieta și activitatea fizică pentru abordarea obezității și rezistenței la insulină. Mai multe studii au evaluat efectul dietei echilibrate, cu reducerea treptată a masei ponderale asupra parametrilor biologici ai BFGNA. În majoritatea cazurilor, reducerea progresivă a greutății, cu sau fără dietă, a arătat îmbunătățirea nivelului enzimelor hepatice, reducerea infiltrării grăsoase a ficatului, scăderea gradului de inflamație hepatică și reducerea nivelului de fibroză [124]. De asemenea, exercițiile fizice generează un beneficiu clar asupra infiltratului de grăsimi din ficat; acest beneficiu este evident la persoanele cu o minimă pierdere în greutate sau în absența pierderii masei ponderale și la un volum de exerciții mai redus decât cel recomandat pentru managementul obezității [54]. Conform unei reviste sistemice de literatură, BFGNA este, de asemenea, îmbunătățită cu exerciții de rezistență (spre deosebire de beneficiile terapeutice ale activităților aerobice, precum alergarea), care pot să fie mai bine suportate de pacienții cu BFGNA, care au condiții fizice cardiorespiratorii proaste și nu pot tolera exerciții aerobice intensive [46].

Prevalența BFGNA, de asemenea, este legată de factorii socio-economici, însă rolul lor precis este discutabil. Într-un studiu, care a explorat rolul factorilor de mediu în diferite grupuri etnice ale pacienților cu BFGNA (aculturația – preluare de către o comunitate a unor elemente de cultură a altei comunități, nivelul de educație, nivelul asistenței medicale și al veniturilor, alături de factorii nutriționali, stilul de viață și de somn), nu au fost găsiți factori asociați independent de riscul dezvoltării BFGNA, sugerând că factorii de mediu ar putea avea un rol pe fundalul predispoziției genetice [52].

Consumul de alcool, în contextul BFGNA, trebuie luat în considerare cu atenție. Datele din studiul SHIP demonstrează că prezența obezității și a consumului de alcool nu se exclud reciproc. La pacienții cu steatoză hepatică

diagnosticată radiologic, 27,3% dintre bărbați și 9,7% dintre femei au îndeplinit criterii atât pentru obezitate, cât și pentru consumul ridicat de alcool (adică, boala ficatului gras cu etiologie duală) [125]. Datele prospective din Marea Britanie, care au urmărit 9.559 de bărbați, timp de cca 42 de ani, demonstrează ferm că administrarea alcoolului și prezența obezității acționează sinergic, ducând la mărirea riscului morbidității și mortalității privind patologia hepatică [45]. În plus, riscul apariției HCC este sporit (HR 7.19, P <0,01) la persoanele care consumă alcool și sunt obeze, în raport cu cele care nu sunt obeze și nu consumă alcool [45]. Pentru a aborda complet efectul consumului moderat de alcool asupra BFGNA, vor fi necesare studii prospective longitudinale menite să înregistreze consumul cumulat de alcool pe toată durata vieții.

În general, aceste date confirmă conceptul că BFGNA este o boală complexă în dezvoltarea căreia sunt implicați factorii de mediu interdependenți și predispoziția genetică. Contribuția exactă a fiecărei componente genetice sau a mediului la apariția BFGNA nu este cunoscută și ar putea varia în diferite regiuni ale lumii. Prin urmare, studiile viitoare trebuie să se concentreze asupra acestui decalaj al cunoștințelor pentru a determina mai bine tratamentul și pentru a îmbunătăți evoluția pacientului.

1.2 ISTORICUL NATURAL AL BFGNA: RISCUL HEPATIC

Desigur, BFGNA are patru entități clinico-patologice: steatoza, SHNA, fibroza avansată/ciroza și HCC. Cercetările s-au concentrat asupra factorilor de risc pentru fiecare dintre aceste entități și factori, care reglementează migrarea pacienților de la fiecare entitate la cealaltă.

1.2.1 Steatoză

Ficatul normal, în cvasitotalitate, este lipsit de grăsime. În schimb, majoritatea pacienților cu BFGNA vor avea steatoză simplă (modificări grăsoase care afectează > 5% din hepatocite), de obicei, asociată cu inflamația cronică ușoară. Steatoza rezultă din interacțiunea mai multor factori, inclusiv vârsta, sexul și stilul de viață. Greutate corporală reflectă obiceiurile alimentare și vo-

lumul exercițiilor fizice, fiind o determinantă majoră a BFGNA. Modificările masei ponderale, cu mai puțin de 2-3 kg, sunt asociate fie cu un risc crescut de a dezvolta BFGNA, fie cu inversarea acesteia. În cele din urmă, diverse medicamente pot contribui la inversarea BFGNA.

1.2.2 SHNA

Steatoza, plus ușoarele modificări inflamatorii și degenerarea hepatocitară „ballooning”, definesc SHNA, care reprezintă până la 30% din cazurile BFGNA [69]. Cei mai puternici predictori ai SHNA sunt: vârsta înaintată, sexul masculin, precum și diverși factori de risc genetici și metabolici.

Steatoză simplă poate progresa cu siguranță spre SHNA. Timpul pentru progresie de la stadiul precoce al BFGNA – steatoza la ciroză este de aproximativ 57 de ani (în cca 14 ani pentru un stadiu de fibroză), comparativ cu 24 de ani pentru SHNA (7 ani pentru un stadiu de fibroză) [8]. Ratele de progresie a bolii sunt mai lente decât cele observate la infecția cu virusul hepatitei tip C (HCV). Glitazonele nu inversează semnificativ balonarea hepatocitară; această constatare susține ideea că RI hepatică/sistemică joacă un rol-cheie în declanșarea fazelor precoce ale dezvoltării BFGNA, dar nu susține progresia ulterioară a bolii.

1.2.3 Fibroza avansată/ciroza

SHNA este un predictor important al dezvoltării fibrozei avansate, împreună cu vârsta, indicele masei corporale (IMC), sexul, factorii genetici/metabolici și hormonali. Fibroza, la rândul ei, este un predictor puternic al mortalității ce ține de ficat în BFGNA. Statinele par, de asemenea, să exercite un efect benefic asupra progresiei fibrozei hepatice la pacienții cu și fără DZT2. Ciroza indusă de SHNA, din punct de vedere histologic, prezintă fibroza avansată și modificări nodulare; cu toate acestea, modificările grase pot să dispară, în mod obișnuit, în timp. Obezitatea, DZT2 și steatoza, împreună cu prezența plăcilor aterosclerotice carotidiene și a creșterii grosimii intima-media sunt strâns asociate cu fibroza avansată și ciroza. În special, coexistența DZT2 și a steatozei reprezintă un predictor important al fibrozei hepatice.

1.2.4 HCC

Comparativ cu alte etiologii ale HCC, HCC indus de BFGNA este asociat cu o mai mică rată între bărbați/femei și poate apărea în ficatul non-cirotic. HCC indus de BFGNA este, adesea, diagnosticat tardiv, ca urmare a absenței protocoalelor de supraveghere, ceea ce diminuează șansele de aplicare a unui tratament radical și explică prezența unui prognostic mai rău, în comparație cu HCC cauzat de hepatita virală. Polimorfismul genei PNPLA3 I148M, vârsta, IMC, DZT2, obiceiurile alimentare și medicamentele pot, bi-direcțional, modula riscul de a dezvolta HCC indus de BFGNA și efectele HCC pot fi agravate de DZT2 [13].

1.3 ISTORICUL NATURAL AL BFGNA: RISCURILE CARDIOVASCULARE, DE DEZVOLTARE A DIABETULUI ȘI ARITMIEI

Patologia cardiovasculară (PCV) constituie principala cauză a mortalității la pacienții cu BFGNA. O revistă sistematică de literatură și meta-analiză recentă au arătat că pacienții cu BFGNA au avut un risc mai mare de evenimente cardiovasculare (ECV) fatale și non-fatale, decât cele care nu au prezentat BFGNA [86]. Pacienții cu BFGNA mai „severă", au avut, de asemenea, mai multe șanse de a dezvolta ECV fatale și non-fatale [86]. Deși rezultatele acestei meta-analize actualizate furnizează dovezi solide ale asocierii dintre BFGNA (și gravitate BFGNA) și riscul de ECV majore, este important de subliniat necesitatea, în viitor, de acumulare a dovezilor acestei cauzalității în studii intervenționale de înaltă calitate. Având în vedere faptul că evoluția BFGNA este frecvent dirijată de complicații PCV, un screening al sistemului cardiovascular este obligatoriu la toți pacienții cu BFGNA, cel puțin printr-o evaluare detaliată a factorilor de risc. BFGNA, de asemenea, ține de remodelarea și disfuncția subclinică a miocardului (cardiomiopatia funcțională și structurală), boli cardiace valvulare (scleroza valvei aortice sau calcificarea anusului mitral), creșterea prevalenței și incidenței fibrilației atriale permanente. În plus, BFGNA este strâns și independent asociată cu prolongarea intervalului QT, corectat cu rata

frecvenței cardiace și cu o prevalență crescută a aritmiei ventriculare la ECG Holter monitoring de 24 ore. În cele din urmă, dovezile preliminare sugerează că, de asemenea, BFGNA este asociată cu o rată înaltă de respitalizare, pe parcursul unui an, la pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută. Timp de mai mulți ani, BFGNA a fost considerată o simplă „manifestare hepatică a SMet". Cu toate acestea, un număr mare de studii de observație, retrospective și prospective, au demonstrat recent că BFGNA este un predictor precoce și un factor determinant pentru dezvoltarea debutului DZT2 și SMet [118]. Recent, o revistă sistematică de literatură și o meta-analiză au confirmat că BFGNA (diagnosticat fie prin nivelul anormal al enzimelor hepatice sau prin ultrasonografie) este, într-adevăr, asociată cu creșterea de aproape două ori a ratei incidenței atât DZT2, cât și SMet, pe o perioadă medie de urmărire de 5 ani [34]. În mod constant, studiile observaționale recente au demonstrat că există o asociere puternică și independentă între ameliorarea BFGNA și scăderea incidenței DZT2 [15]. Prin urmare, pe viitor, sunt necesare trialuri intervenționale controlate, care vor determina dacă tratamentul BFGNA duce la reducerea riscului DZT2.

1.4 ISTORICUL NATURAL AL BFGNA: RISCUL DE CANCER

Dovezi indirecte de asociere a BFGNA cu incidența și mortalitatea cancerului au provenit din studii epidemiologice mari, care au demonstrat, în mod clar, că obezitatea și DZT2 contribuie la creșterea incidenței și a mortalității mai multor tipuri de cancer, inclusiv de ficat și cancer colorectal [120]. În mod constant, studiile longitudinale au arătat că BFGNA a fost asociată cu ponderea crescută a cancerelor hepatice și extra-hepatice și bolile maligne au constituit cauza principală a mortalității la pacienții cu BFGNA, după mortalitatea cauzată de PCV, reprezentând până la o treime din decesele pacienților cu BFGNA și DZT2 [9]. Cancerul hepatic primar este considerat că este asociat cauzal cu BFGNA. Incidența HCC este în continuă creștere pe parcursul ultimilor ani, în paralel cu explozia de „*diabesity*". BFGNA devine o cauză

majoră a HCC și a doua cea mai frecventă cauză a HCC la pacienții incluși pe lista de așteptare a transplantului hepatic [78]. Îngrijorător este faptul că întregul spectru histologic al BFGNA poate duce la HCC și mai mult de 50% din HCC ce țin de BFGNA apar la pacienții fără ciroză și sunt adesea detectate tardiv. Incidența cumulativă a HCC sau rata de mortalitate pare să fie mai mică la ciroza indusă de SHNA, decât la ciroza de altă etiologie; cu toate acestea, nu este posibil să se evalueze, în mod clar, riscul real HCC în întreaga populație a pacienților cu BFGNA. Pentru dezvoltarea HCC în BFGNA, în afară de fibroza avansată / ciroză, factori de risc clinic stabiliți, indică doar la sexul masculin, vârsta, abuzul de alcool și componente SMet. Din aceste motive, cu excepția pacienților cu ciroza indusă de SHNA, strategii specifice de supraveghere/ screening nu pot fi recomandate, în prezent, pacienților cu BFGNA. De asemenea, mai multe dovezi sugerează că SMet și BFGNA sunt implicate în dezvoltarea altor tipuri de tumori primare benigne și maligne hepatice, de exemplu, adenomul hepatocelular și colangiocarcinomul intra-hepatic. Este de notat faptul că interacțiunea dintre BFGNA și HCC pare a fi mult mai complexă decât clasică, ecuația liniară fibroză-ciroză-displazie și, probabil, adenomul hepatocelular joacă un rol important în acest proces [66]. Dovezile apărute sugerează, de asemenea, o legătură între BFGNA și unele tipuri de cancer extra-hepatic, de obicei, cel care întreține legături strânse cu „diabesity" [65]. În special, adenomul și cancerul colorectal au fost asociate cu BFGNA în studiile retrospective din Asia, SUA și Europa [65, 89]. Există, de asemenea, rapoarte izolate despre riscul crescut pentru afecțiuni maligne gastro-intestinale (esofag, stomac și pancreas) și extra-gastro-intestinale (rinichi, prostată, pulmon și sân) [13]. Cu toate acestea, datele expuse sunt preliminare, iar valabilitatea lor rămâne să fie evaluată prospectiv, înainte de emiterea strategiilor specifice de supraveghere/screening.

Bibliografie:

1. AKUTA N., KAWAMURA Y., ARASE Y., SUZUKI F., SEZAKI H., HOSAKA T., KOBAYASHI M., KOBAYASHI M., SAITOH S., SUZUKI Y., IKEDA K., KUMADA H. *Relationships between Genetic Variations of PNPLA3, TM6SF2 and Histological Features of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Japan*. Gut Liver 2016; 10: 437-445 [PMID: 26610348 DOI: 10.5009/gnl15163].
2. ALMOBARAK A.O. *et al. Non-alcoholic fatty liver disease in a Sudanese population: What is the prevalence and risk factors?* Arab J Gastroenterol 2014; 15: 12–15.
3. AMARAPURKAR, D. et al. *Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study*. Ann Hepatol 2007; 6: 161–163.
4. ANSTEE Q.M., DAY C.P. *The Genetics of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Spotlight on PNPLA3 and TM6SF2*. Semin Liver Dis 2015; 35: 270-290 [PMID: 26378644 DOI: 10.1055/s-0035-1562947].
5. ARMSTRONG, M. J. et al. *Presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort*. J Hepatol 2012; 56: 234–240.
6. BALAKRISHNAN, M., KANWAL, F., ELSERAG, H.B. & THRIFT, A.P. *Acculturation and nonalcoholic fatty liver disease risk among hispanics of mexican origin: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey*. Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15: 310–312.
7. BAMBHA K., BELT P., ABRAHAM M., WILSON L.A., PABST M., FERRELL L., UNALP-ARIDA A., BASS N. *Ethnicity and non-alcoholic fatty liver disease*. Hepatology 2012; 55: 769-780 [PMID: 21987488 DOI:10.1002/hep.24726].
8. BEDOGNI G., MIGLIOLI L., MASUTTI F. et al. *Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study*. Hepatology 2007; 46:1387–1391.
9. BERTOLOTTI M., LONARDO A., MUSSI C. et al. *Nonalcoholic fatty liver disease and aging: epidemiology to management*. World J Gastroenterology 2014; 20:14185–204.
10. BHAT, G., BABA, C. S., PANDEY, A., KUMARI, N. & CHOUDHURI, G. *Insulin resistance and metabolic syndrome in nonobese Indian patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Trop Gastroenterol 2013; 34: 18–24.
11. BHATT S.P., NIGAM P., MISRA A., GULERIA R., PANDEY R.M.,

PASHA M.A. *Genetic variation in the patatin-like phospholipase domaincontaining protein-3 (PNPLA-3) gene in Asian Indians with nonalcoholic fatty liver disease*. Metab Syndr Relat Disord 2013; 11: 329-335 [PMID: 23734760 DOI: 10.1089/met.2012.0064].

12. BREA A., PUZO J. *Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk*. Int J Cardiol 2013; 167: 1109-1117 [PMID: 23141876 DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.09.085].
13. BROWNING J.D., SZCZEPANIAK L.S., DOBBINS R. et al. *Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity*. Hepatology 2004; 40:1387–95.
14. BROWNING, J.D. et al. *Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity*. Hepatology 2004; 40: 1387–1395.
15. BRUMBAUGH D.E., TEARSE P., CREE-GREEN M., FENTON L.Z., BROWN M., SCHERZINGER A., REYNOLDS R., ALSTON M., HOFFMAN C., PAN Z., FRIEDMAN J.E., BARBOUR L.A. *Intrahepatic fat is increased in the neonatal offspring of obese women with gestational diabetes*. J Pediatr 2013; 162: 930-936.e1 [PMID: 23260099 DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.11.017].
16. BRUNO S., MAISONNEUVE P., CASTELLANA P. et al. *Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial*. BMJ 2005; 330:932.
17. BUGIANESI E. et al. *Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms*. Diabetologia 2005; 48: 634–642.
18. CABALLERIA L., PERA G., AULADELL M.A. et al. *Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010; 22:24–32.
19. CARNETHON M.R., FORTMANN S.P., PALANIAPPAN L., DUNCAN B.B., SCHMIDT M.I., CHAMBLESS L.E. *Risk factors for progression to incident hyperinsulinemia: the Atherosclerosis Risk in Communities Study*, 1987-1998. Am J Epidemiol 2003; 158: 1058-1067 [PMID: 14630601].
20. CARROLL, J. F. et al. *Impact of race/ethnicity on the relationship between visceral fat and inflammatory biomarkers*. Obesity (Silver Spring) 2009; 17: 1420–1427.
21. CASERTA C.A., PENDINO G.M., AMANTE A. et al. *Cardiovascular risk factors, nonalcoholic fatty liver disease, and carotid artery intima-media thickness in an adolescent population in southern Italy*. Am J Epidemiol 2010; 171:1195–1202.

22. CHEN C. H. et al. *Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in an adult population of Taiwan: metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults.* J Clin Gastroenterol 2006; 40: 745–752.
23. CHO H. C. *Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in a nonobese Korean population.* Gut Liver 2016; 10: 117–125.
24. CHOW W. C. *et al. Significant non-alcoholic fatty liver disease is found in non-diabetic, pre-obese Chinese in Singapore.* Singapore Med J 2007; 48: 752–757.
25. CONUS F., RABASA-LHORET, R. & PERONNET, F. *Characteristics of metabolically obese normal-weight (MONW) subjects.* Appl Physiol Nutr Metab 2007; 32: 4–12.
26. DA K. et al. *Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease.* Hepatology 2010; 51: 1593–1602.
27. DASSANAYAKE A. S. et al. *Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease among adults in an urban Sri Lankan population.* J Gastroenterol Hepatol 2009; 24: 1284–1288.
28. DITAH I.C., SAEIAN K., NGWA T.N., NJEI B., BHAT Z., KAMATH P. et al. *The Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Noninvasively Assessed Fibrosis and Mortality*: A 23 Years Prospective Population-Based Study [Abstract]. Gastroenterology 2016; 150(4): Suppl 1, S-1054-1055.
29. FAN J. G. *et al. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai.* China J Hepatol 2005; 43: 508–514.
30. FENG R. N. et al. *Lean-non-alcoholic fatty liver disease increases risk for metabolic disorders in a normal weight Chinese population.* World J Gastroenterol 2014; 20: 17932–17940.
31. FLEISCHMAN M. W., BUDOFF, M., ZEB, I., LI, D. & FOSTER, T. *NAFLD prevalence differs among hispanic subgroups: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.* World J Gastroenterol 2014; 20: 4987–4993.
32. FOSTER, T., ANANIA, F. A., LI, D., KATZ, R. & BUDOFF, M. *The prevalence and clinical correlates of non-alcoholic fatty liver disease in African Americans: the multiethnic study of atherosclerosis (MESA).* Dig Dis Sci 2013; 58: 2392–2398.
33. FRACANZANI A. L. et al. *Risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease and low visceral adiposity.* J Hepatol 2011; 54: 1244–1249.
34. GARCIA-MONZON C. et al. *Prevalence and risk factors for biopsy-proven non-al-*

coholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in a prospective cohort of adult patients with gallstones. Liver Int 2015; 35:1983–1991.

35. GASTALDELLI A., KOZAKOVA M., HØJLUND K. et al. *Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population*. Hepatology 2009; 4:1537–1544.

36. GERBER, L. et al. *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study*. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36: 772–781.

37. GODOS J., FEDERICO A., DALLIO M., SCAZZINA F. *Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms of protection*. Int J Food Sci Nutr 2017; 68: 18-27 [PMID: 27484357].

38. GOH, S. C., HO, E. L. & GOH, K. L. *Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in a multiracial suburban Asian population in Malaysia*. Hepatol Int 2013; 7: 548–554.

39. GOYAL N.P., SCHWIMMER J.B. The *Progression and Natural History of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Clin Liver Dis 2016; 20: 325-338 [PMID: 27063272 DOI: 10.1016/j.cld.2015.10.003].

40. HAGSTROM, H., STAL, P., HULTCRANTZ, R., HEMMINGSSON, T. & ANDREASSON, A. *Overweight in late adolescence predicts development of severe liver disease later in life: A 39years followup study*. J Hepatol 2016; 65: 363–368.

41. HALLSWORTH, K. et al. *Non-alcoholic fatty liver disease is associated with higher levels of objectively measured sedentary behavior and lower levels of physical activity than matched healthy controls*. Frontline Gastroenterol 2015; 6: 44–51.

42. HAMABE A., UTO H., IMAMURA Y., KUSANO K., MAWATARI S., KUMAGAI K., KURE T., TAMAI T., MORIUCHI A., SAKIYAMA T., OKETANI M., IDO A., TSUBOUCHI H. *Impact of cigarette smoking on onset of non-alcoholic fatty liver disease over a 10-year period*. J Gastroenterol 2011; 46: 769-778. [PMID: 21302121 DOI: 10.1007/s00535-011-0376-z.]

43. HAMAGUCHI, M. et al. *The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease*. Ann Intern Med 2005; 143: 722–728.

44. HARDY, T. et al. *Plasma DNA methylation: a potential biomarker for stratification of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease*. Gut 2016; 66: 1321–1328.

45. HARING R., WALLASCHOFSKI H., NAUCK M., DÖRR M., BAUMEISTER S.E., VÖLZKE H. *Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of*

mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. Hepatology 2009; 50:1403–1411.

46. HART, C. L., MORRISON, D. S., BATTY, G. D., MITCHELL, R. J. & DAVEY SMITH, G. *Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies.* BMJ 2014; 340: c1240.
47. HASHIDA R., KAWAGUCHI T., BEKKI M., OMOTO M., MATSUSE H., NAGO T., TAKANO Y., UENO T., KOGA H., GEORGE J., SHIBA N., TORIMURA T. *Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review.* J Hepatol 2017; 66: 142-152. [PMID: 27639843 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.08.023].
48. HU X. *et al. Prevalence and factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in Shanghai work-units.* BMC Gastroenterol 2012; 12: 123.
49. HUNG S.-C., LAI, S.-W., CHEN M.-C., LI P.-C. & LIN K.-C. *Prevalence and related factors of nonalcoholic fatty liver disease among the elderly in Taiwan.* Eur Geriatr Med 2013; 4: 78–81.
50. IMHOF A., KRATZER W., BOEHM B. et al. *Prevalence of non-alcoholic fatty liver and characteristics in overweight adolescents in the general population.* Eur J Epidemiol. 2007; 22:889–897.
51. JEONG E. H. et al. *Regional prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Seoul and Gyeonggido, Korea.* Clin Mol Hepatol 2013; 19: 266–272.
52. KALLWITZ E. R. et al. *Prevalence of suspected non-alcoholic fatty liver disease in Hispanic/Latino individuals differs by heritage.* Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13: 569–576.
53. KANWAL F. et al. *Trends in the burden of nonalcoholic fatty liver disease in a United States cohort of veterans. Clin. Gastroenterol. Hepatol* 2016; 14: 301–308.e2.
54. KARNIKOWSKI M., CORDOVA C., OLIVEIRA, R. J., KARNIKOWSKI M. G. & NOBREGA ODE T. *Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in Brazilian middle-aged and older adults.* Sao Paulo Med J 2007; 125: 333–337.
55. KEATING S.E., HACKETT D.A., GEORGE J., JOHNSON N.A. *Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and metaanalysis.* J Hepatol 2012; 57: 157-166 [PMID: 22414768 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.023].
56. KEATING S.E., GEORGE J. & JOHNSON N. A. *The benefits of exercise for*

patients with non-alcoholic fatty liver disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 9: 1247–1250.

57. KHATIB M.N., GAIDHANE S., GAIDHANE A.M., SIMKHADA P., ZAHIRUDDIN Q.S. *Ghrelin O Acyl Transferase (GOAT) as a Novel Metabolic Regulatory Enzyme.* J Clin Diagn Res 2015; 9: LE01-LE05 [PMID: 25859472 DOI: 10.7860/JCDR/2015/9787.5514].

58. KIM D., KIM W.R., KIM H.J., THERNEAU T.M. *Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States.* Hepatology 2013; 57(4):1357-1365. https://doi.org/10.1002/hep.26156 PMID: 23175136

59. KIM C.H. et al. *Nutritional assessments of patients with non-alcoholic fatty liver disease.* Obes Surg 2010; 20: 154–160.

60. KIM H.J. et al. *Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults.* Arch Intern Med 2004; 164: 2169–2175.

61. KIM N.H. et al. *Clinical and metabolic factors associated with development and regression of non-alcoholic fatty liver disease in nonobese subjects.* Liver Int 2014; 3 4: 604–611.

62. KOJIMA S., WATANABE N., NUMATA M., OGAWA, T. & MATSUZAKI S. *Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background.* J Gastroenterol 2003; 38: 954–961.

63. KOZLITINA J., SMAGRIS E., STENDER S., NORDESTGAARD B.G., ZHOU H.H., TYBJÆRG-HANSEN A., VOGT T.F., HOBBS H.H., COHEN J.C. *Exomewide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease.* Nat Genet 2014; 46: 352-356 [PMID: 24531328 DOI: 10.1038/ng.2901].

64. KRUGER F. C. et al. *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the Western Cape: a descriptive analysis.* S Afr Med J 2010; 100: 168–171.

65. KWON Y. M. et al. *Association of nonalcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome according to body mass index in Korean adults.* Am J Gastroenterol 2012; 107: 1852–1858.

66. LAZO M. et al. *Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey*, 1988–1994. Am J Epidemiol 2013; 178: 38–45.

67. LE M.H., DEVAKI P., HA N.B., JUN D.W., TE H.S., CHEUNG R.C. et al. *Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and risk factors for advanced fibrosis and*

mortality in the United States. PLoS ONE 2017;12(3): e0173499. https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0173499.

68. LESLIE T. et al. *Survey of health status, nutrition and geography of food selection of chronic liver disease patients*. Ann Hepatol 2014;13: 533–540.

69. LI H. et al. *Prevalence and risk factors of fatty liver disease in Chengdu, Southwest China. Hepatobiliary Pancreat.* Dis Int 2009; 8: 377–382.

70. LONARDO A., BELLENTANI S. et al. *Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: focus on high-risk groups. Digestive and Liver Disease:* Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver 2015; 47:997–1006. [PMID: 26454786 DOI: 10.1016/j.dld.2015.08.004].

71. LOOMBA, R. et al. *Heritability of hepatic fibrosis and steatosis based on a prospective twin study*. Gastroenterology 2015; 149: 1784–1793.

72. LOOMBA R. et al. *Synergism between obesity and alcohol in increasing the risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study.* Am J Epidemiol 2013; 177: 333–342.

73. LOPEZ-VELAZQUEZ J. A. et al. *The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Americas*. Ann Hepatol 2014; 13: 166–178.

74. MAHDESSIAN H., TAXIARCHIS A., POPOV S., SILVEIRA A., FRANCO-CERECEDA A., HAMSTEN A., ERIKSSON P., van't HOOFT F. *TM6SF2 is a regulator of liver fat metabolism influencing triglyceride secretion and hepatic lipid droplet content.* Proc Natl Acad Sci USA 2014; 111: 8913-8918 [PMID: 24927523 DOI: 10.1073/pnas.1323785111].

75. MANCINA R. M. et al. *The MBOAT7TMC4 variant rs641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of European descent*. Gastroenterology 2016; 150: 1219–1230.

76. MARCHESINI G., DAY CH.P., DUFOUR J.F., CANBAY A., NOBILI V., RATZIU V., TILG H., RODEN M., GASTALDELLI A., YKI-JÄRVINEN H., SCHICK F., VETTOR R., FRÜHBECK G., MATHUS-VLIEGEN L. *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease.* J Hepatol 2016; 64: 1388-1402 [PMID: 27062661 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004].

77. MARGARITI, E., DEUTSCH, M., MANOLAKOPOULOS, S. & PAPATHEODORIDIS, G. V. *Non-alcoholic fatty liver disease may develop in individuals with normal body mass index*. Ann Gastroenterol 2012; 25: 45–51.

78. McCARTHY, E. M. & RINELLA, M. E. *The role of diet and nutrient composition in non-alcoholic fatty liver disease.* J Acad Nutr Diet 2010; 112: 401–409.

79. MIDDLETON J.P., WIENER R.C., BARNES B.H. et al. *Clinical features of pediatric non-alcoholic fatty liver disease: a need for increased awareness and a consensus for screening.* Clinical Pediatrics 2014; 53:1318–25.

80. MOHAN V., FAROOQ S., DEEPA M., RAVIKUMAR R. & PITCHUMONI C. S. *Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in urban south Indians in relation to different grades of glucose intolerance and metabolic syndrome.* Diabetes Res Clin Pract 2009; 84: 84–91.

81. NISHIOJI K. et al. *Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in a non-obese Japanese population, 2011–2012.* J Gastroenterol 2015; 50: 95–108.

82. NOBILI V., ALISI A., GRIMALDI C., LICCARDO D., FRANCALANCI P., MONTI L., CASTELLANO A., De VILLE de GOYET J. *Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma in a 7-year-old obese boy: coincidence or comorbidity?* Pediatr Obes 2014; 9: e99-e102 [PMID: 24302697 DOI: 10.1111/j.2047-6310.2013.00209.x].

83. NOBILI V., BEDOGNI G., ALISI A., PIETROBATTISTA A., ALTERIO A., TIRIBELLI C., AGOSTONI C. *A protective effect of breastfeeding on the progression of non-alcoholic fatty liver disease.* Arch Dis Child 2009; 94: 801-805. [PMID: 19556219 DOI: 10.1136/adc.2009.159566].

84. OLUSANYA T. O., LESI O. A., ADEYOMOYE A. A. & FASANMADE O. A. *Non-alcoholic fatty liver disease in a Nigerian population with type II diabetes mellitus.* Pan Afr Med J 2016; 24: 20.

85. OMAGARI K. et al. *Fatty liver in non-alcoholic non-overweight Japanese adults: incidence and clinical characteristics.* J Gastroenterol Hepatol 2002; 17: 1098–1105.

86. ONI E. T. et al. *Relation of physical activity to prevalence of non-alcoholic Fatty liver disease independent of cardiometabolic risk.* Am J Cardiol 2015; 115: 34–39.

87. ONNERHAG K., NILSSON P.M., LINDGREN S. *Increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer during long-term follow-up of patients with biopsy-proven NAFLD.* Scand J Gastroenterol 2014; 49:1111–8.

88. ONYEKWERE C. A., OGBERA A. O. & BALOGUN B. *O. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome in an urban hospital serving an African community.* Ann Hepatol 2011; 10: 119–124.

89. ORTIZ, P. et al. *Incidence of non-alcoholic fatty liver disease in non-obese and non-dia-*

betic individuals during normal aging. Presented at the AASLD Industry Colloquium: Novel Targets and Therapies in Liver Disease 2015.

90. PAN J. J. & FALLON M. B. *Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease*. World J Hepatol 2014; 6: 274–283.

91. PATEL K.R., WHITE F.V., DEUTSCH G.H. *Hepatic steatosis is prevalent in stillborns delivered to women with diabetes mellitus*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015; 60: 152-158 [PMID: 25079479 DOI: 10.1097/mpg.0000000000000520].

92. RADU C., GRIGORESCU M., CRISAN D., LUPSOR M., CONSTANTIN D., DINA L. *Prevalence and associated risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in hospitalized patients*. J Gastrointestin Liver Dis 2008; 17:255–260.

93. RAVI KANTH V.V., SASIKALA M., SHARMA M., RAO P.N., REDDY D.N. *Genetics of non-alcoholic fatty liver disease: From susceptibility and nutrient interactions to management*. World J Hepatol 2016; 8: 827-837 [PMID: 27458502 DOI: 10.4254/wjh.v8.i20.827].

94. RIQUELME A. et al. *Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of Creactive protein in Hispanics*. Liver Int 2009; 29: 82–88.

95. ROMEO S., KOZLITINA J., XING C., PERTSEMLIDIS A., COX D., PENNACCHIO L.A., BOERWINKLE E., COHEN J.C., HOBBS H.H. *Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease*. Nat Genet 2008; 40: 1461-1465 [PMID: 18820647 DOI: 10.1038/ng.257].

96. RÖNNEMAA T., RÖNNEMAA E.M., PUUKKA P., PYÖRÄLÄ K., LAAKSO M. *Smoking is independently associated with high plasma insulin levels in nondiabetic men*. Diabetes Care 1996; 19: 1229-1232 [PMID: 8908385].

97. SAAB S., MANNE V., NIETO J., SCHWIMMER J. B. & CHALASANI N. P. *Non-alcoholic fatty liver disease in Latinos*. Clin Gastroenterol Hepatol 2016; 14: 5–12.

98. SARTORIO A., Del COL A., AGOSTI F. et al. *Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children*. Eur J Clin Nutr. 2007; 61:877–883.

99. SATAPATHY S.K., SANYAL A.J. *Epidemiology and Natural History of Non-alcoholic Fatty Liver Disease*. Semin Liver Dis 2015; 35: 221-235. [PMID: 26378640 DOI: 10.1055/s-0035-1562943].

100. SAYINER M., KOENIG A., HENRY L., YOUNOSSI Z.M. *Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Non-alcoholic Steatohepatitis in the United States*

and the Rest of the World. Clin Liver Dis 2016; 20: 205-214. [PMID: 27063264 DOI: 10.1016/j.cld.2015.10.001].

101. SCHNEIDER A. L., LAZO M., SELVIN E. & CLARK J. M. *Racial differences in nonalcoholic fatty liver disease in the U. S. population*. Obesity (Silver Spring) 2014; 22: 292–299.

102. SCHWIMMER J.B. *Clinical advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology 2016; 63: 1718-1725 [PMID: 27100147 DOI: 10.1002/hep.28441].

103. SCHWIMMER J.B., DEUTSCH R., KAHEN T., LAVINE J.E., STANLEY C., BEHLING C. *Prevalence of fatty liver in children and adolescents*. Pediatrics 2006; 118: 1388-1393. [PMID: 17015527 DOI: 10.1542/peds.2006-1212].

104. SCHWIMMER J.B. et al. *Heritability of non-alcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology 2009; 136: 1585–1592.

105. SHERIF Z. A. et al. *Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and perspectives on US minority populations*. Dig Dis Sci 2016; 61: 1214–1225.

106. SINGAL A.G., MANJUNATH H., YOPP A.C., BEG M.S., MARRERO J.A., GOPAL P., WALJEE A.K. *The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis*. Am J Gastroenterol 2014; 109: 325-334 [PMID: 24445574 DOI: 10.1038/ajg.2013.476].

107. SINGH S. P. et al. *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in coastal eastern India: a preliminary ultrasonographic survey*. Trop Gastroenterol 2004; 25: 76–79.

108. SORESI M. *et al. Non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome in Italy: results from a multicentric study of the Italian Arteriosclerosis society*. Acta Diabetol 2013; 50: 241–249.

109. SUOMELA E. *et al. Childhood predictors of adult fatty liver. The Cardiovascular Risk* Young Finns Study. J Hepatol 2016; 65: 784–790.

110. TARGHER G., ALBERICHE M., ZENERE M.B., BONADONNA R.C., MUGGEO M., BONORA E. *Cigarette smoking and insulin resistance in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3619-3624 [PMID: 9360516 DOI: 10.1210/ jcem.82.11.4351].

111. TARGHER G., BERTOLINI L., RODELLA S. et al. *Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients*. Diabetes Care 2007; 30:2119–2121.

112. TARNOKI A. D. et al. *Heritability of non-alcoholic fatty liver disease and association with abnormal vascular parameters: a twin study*. Liver Int 2012; 32: 1287–1293.

113. TUNG T. H. et al. *Clinical correlation of nonalcoholic fatty liver disease in a Chinese*

taxi drivers population in Taiwan: Experience at a teaching hospital. BMC Res Notes 2011; 4: 315.

114. VOLZKE H. *Multicausality in fatty liver disease: is there a rationale to distinguish between alcoholic and non-alcoholic origin?* World J Gastroenterol 2012; 18: 3492–3501.
115. VOS B. et al. *Lean non-alcoholic fatty liver disease (Lean-NAFLD): a major cause of cryptogenic liver disease.* Acta Gastroenterol Belg 2011; 74: 389–394.
116. WEI J. L. et al. *Prevalence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in non-obese patients: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy.* Am J Gastroenterol 2015; 110: 1306–1314.
117. WEITZMAN M., COOK S., AUINGER P., FLORIN T.A., DANIELS S., NGUYEN M., WINICKOFF J.P. *Tobacco smoke exposure is associated with the metabolic syndrome in adolescents.* Circulation 2005; 112: 862-869. [PMID: 16061737 DOI: 10.1161/circulationaha.104.520650].
118. WILLIAMSON R.M., PRICE J.F., GLANCY S. et al. *Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic Fatty liver disease in people with type 2 diabetes:* the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. Diabetes Care. 2011; 34:1139–1144.
119. YOUNOSSI Z.M., KOENIG A.B., ABDELATIF D. et al. *Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes.* Hepatology 2016; 64:73–84.
120. YOUNOSSI Z.M., STEPANOVA M., AFENDY M. et al. *Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008.* Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9:524–530.
121. YOUNOSSI Z.M., STEPANOVA M., NEGRO F. et al. *Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States.* Medicine 2012; 91:319–27.
122. YOUNOSSI Z.M., OTGONSUREN M., VENKATESAN C. & MISHRA A. *In patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolically abnormal individuals are at a higher risk for mortality while metabolically normal individuals are not.* Metabolism 2013; 62: 352–360.
123. YOUNOSSI Z., ANSTEE Q.M., MARIETTI M., HARDY T., HENRY L., ESLAM M. et al. *Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017; DOI: http://dx.doi.org/10.1038/ nrgastro.2017.109. Published online 20 Sep 2017.
124. ZARRINPAR A., GUPTA S., MAURYA M. R., SUBRAMANIAM S. &

LOOMBA R. *Serum microRNAs explain discordance of non-alcoholic fatty liver disease in monozygotic and dizygotic twins: a prospective study.* Gut 2016; 65: 1546–1554.

125. ZELBER-SAGI S., GODOS J., SALOMONE F. *Lifestyle changes for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a review of observational studies and intervention trials.* Therap Adv Gastroenterol 2016; 9: 392-407. [PMID: 27134667 DOI: 10.1177/1756283 x16638830].
126. ZEYBEL M. et al. *Multigenerational epigenetic adaptation of the hepatic wound-healing response.* Nat Med 2012; 18: 1369–1377.
127. ZHANG Y., CAI W., SONG J., MIAO L., ZHANG B., XU Q., ZHANG L., YAO H. *Association between the PNPLA3 I148M polymorphism and non-alcoholic fatty liver disease in the Uygur and Han ethnic groups of northwestern China.* PLoS One 2014; 9: e108381 [PMID: 25290313 DOI: 10.1371/journal.pone.0108381].
128. ZHOU Y. J. et al. *Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of South China.* World J Gastroenterol 2007; 13: 6419–6424.
129. ZOIS C.D., BALTAYIANNIS G.H., BEKIARI A. et al. *Steatosis and steatohepatitis in postmortem material from Northwestern Greece.* World J Gastroenterol 2010; 16:3944–3949.

2

PATOFIZIOLOGIA BFGNA

BFGNA este o boală multifactorială rezultată din interacțiunea complexă a factorilor externi (așa-numitele „lovituri" de mediu) și fundalului genetic. Progresia SHNA rezultă din numeroase evenimente care au loc în ficat și organele distale, inclusiv țesutul adipos visceral și tractul gastrointestinal [4]. (Figura 2.1) Deteriorarea hepatocitelor indusă de grăsimi (lipotoxicitatea) ține mai mult de abundența de compuși toxici specifici, cum ar fi AGNE și ceramide, decât de cantitatea totală de grăsime depozitată. Pe de altă parte, dovezile din studiile genetice sugerează că volumul de grăsime acumulată este important [11]. Lipidele toxice pot determina lezarea celulelor printr-o varietate de mecanisme, inclusiv creșterea stresului oxidativ și disfuncția mitocondrială.

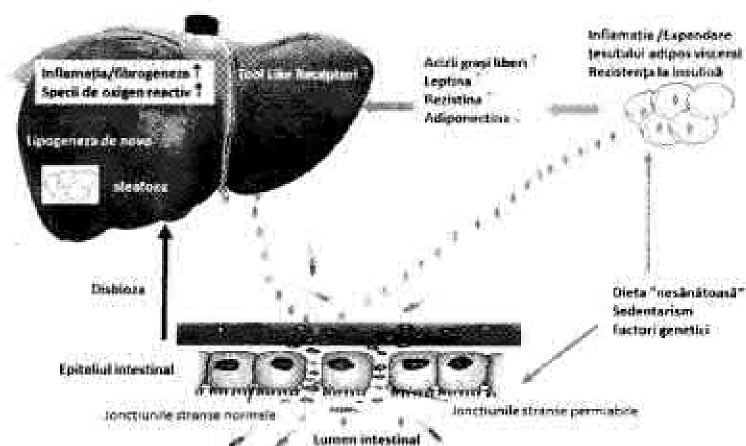


Figura 2.1. Patogeneza BFGNA. *Stilul de viață nesănătos și dieta cu conținut crescut de grăsimi provoacă acumularea în exces a grăsimii în ficat, expansiunea grăsimii viscerale și induce disbioza. Acizii grași liberi cauzează steatoza și exercită efectele lipotoxice. Țesutul adipos inflamat elimină adipokine (leptina și resistina) provocând fibroza hepatică. Adiponectinele au efecte asupra reducerii progresiei fibrozei hepatice.*

PAMPs - patogen-associated molecular paterns - patert molecular patogen asociat

Diferite mecanisme pot duce la steatoză: 1) creșterea aportului de grăsimi prin exces de grăsimi alimentare și lipoliza exagerată din țesutul adipos; 2) diminuarea exportului de grăsimi sub formă de lipoproteide – trigliceride de densitate foarte mică; 3) diminuarea β – oxidării a acizilor grași; 4) creșterea lipogenezei *de novo* [48].

2.1 MECANISMELE PATOGENETICE COMUNE

Dieta hipercalorică, des asociată cu comportamentul sedentar, contribuie, prin creșterea ponderală, la dezvoltarea BFGNA. Excesul de grăsimi saturate și de carbohidrați rafinați (în special, fructoză), în alimentație, este asociat cu creșterea riscului de apariție a BFGNA. Dezvoltarea și progresia BFGNA sunt strâns legate de rezistența la insulină (RI) și componentele sindromului metabolic (SMet), în special, de obezitatea abdominală și diabetul zaharat tip II (DZT2).

Cea mai frecventă cauză a BFGNA o constituie alterarea homeostazei energetice a întregului organism, indusă de aportul caloric, care depășește necesitățile energetice. Această energie excesivă se transformă în acizii grași ne-esterificați (AGNE) din țesutul adipos visceral în depozitele de grăsime ectopică, cum ar fi ficatul, mușchii scheletici și pancreasul.

Dezvoltarea BFGNA este inevitabilă, în cazul în care volumul trigliceridelor hepatice, care ajung în ficat din circuitul sanguin sau sunt sintetizați de ficat, depășește rata de oxidare a trigliceridelor hepatice și secreția din hepatocit în sânge a lipoproteidelor de densitate foarte mică (VLDL). Aproximativ 60% din lipidele hepatice derivă din lipoliza periferică exagerată a trigliceridelor, cauzată de insulino-rezistența țesutului adipos și de incapacitatea de a suprima, în mod adecvat, această lipoliză. În același timp, grăsimile și zaharurile provenite din alimente constituie sursa la numai 35-40% din lipidele hepatice. Ficatul propriu-zis poate contribui la steatogeneză prin sinteza trigliceridelor din glucidele alimentare prin lipogeneza de novo. Aportul lipogenezei de novo la conținutul de grăsime în ficat este mai mic de 5% la subiecții sănătoși și poate crește până la aproximativ 25% la pacienții cu BFGNA.

Acumularea intrahepatocitară a intermediarilor diacilglicerolului afectează semnalizarea hepatică a insulinei, asigurând gluconeogeneza și, astfel, favorizând hiperglicemia și predispoziția pentru dezvoltarea DZT2. Mărirea volumului AGNE circulanți și intracelulari este asociată cu o creștere a factorului nuclear kappa-B (NF- kB), care este responsabil de supraproducerea, în țesutul adipos extins și disfuncțional, a mai multor citokine proinflamatorii și adipokinelor antiinflamatorii, ce influențează progresie BFGNA.

2.1.1 Inflamația țesutului adipos

Ce anume inițiază inflamația țesutului adipos în obezitate este neclar; dar hipoxia și moartea adipocitelor cu expansiune rapidă se consideră că joacă un rol în aceste procese [21]. Adipocitele, sub influența inflamației, secretă citokine și chemokine, în special, factorul de necroză a tumorii – α (TNF-α), interleukina-6 (IL-6) și CCchemokina ligand-2 (CCL2) [21].

CCL2 recrutează macrofagele către țesutul adipos, favorizând producerea de citokine locale și provocând perpetuarea ciclului inflamator. TNF-α și IL-6 induc rezistența la insulină în adipocite, ce stimulează lipoliza trigliceridelor și eliberarea de acid gras în circulație. În același timp, la adipocitele extrahepatice, este compromisă secreția de adiponectină, o adipochină antiinflamatorie, care facilitează distribuția normală a lipidelor către adipocite pentru depozitare [46].

2.1.2 Lipogeneza de novo

Alimentația bogată în grăsimi saturate și carbohidrați simpli se asociază cu riscul pentru dezvoltarea steatozei hepatice, prin augmentarea lipogenezei de novo (LDN). Carbohidrații simpli se transformă mai ușor în acizi grași, decât carbohidrații complecși [24], iar fructoza este un inductor mai puternic al LDN decât glucoza [43]. Este de remarcat faptul că grăsimile alimentare, în special cele saturate, stimulează LDN prin intermediul proteinei SREBP-1 (sterol responsive element binding protein), un regulator-cheie al genelor lipogene din ficat.

2.1.3 Metabolismul grăsimilor, insulino-rezistența și lipotoxicitatea

2.1.3.1 Insulino-rezistența

Nu toate persoanele cu BFGNA prezintă rezistența la insulină și BFGNA, în sine, nu poate fi luată în considerare ca o cauză a rezistenței la insulină, ci, mai degrabă, ca o consecință, după cum arată studiile la subiecții predispuși genetic la BFGNA. Este de remarcat faptul că rezistența la insulină este caracterizată nu numai prin creșterea nivelului de insulină circulant, dar și prin creșterea gluconeogenezei hepatice, diminuarea asimilării glucozei de către mușchi și eliberarea crescută a acizilor grași liberi și citokinelor inflamatorii din țesuturile adipoase periferice, care sunt factorii-cheie, care promovează acumularea de grăsimi în ficat și progresia steatozei hepatice.

2.1.3.2 Lipotoxicitatea

Anumite lipide pot fi dăunătoare pentru hepatocite în BFGNA. Acest lucru este, în mod special, adevărat pentru acizii grași saturați cu catenă lungă (AGS), cum ar fi palmitatul (C16: 0) și stearatul (C18: 0), care se găsesc din abundență în grăsimile animaliere, produsele lactate și se sintetizeză în ficat din zahărul alimentar. În condiții fiziologice, AGS sunt transportați spre mitocondrii pentru β-oxidare sau esterificați pentru a fi excretați sub formă de lipoproteine de densitate foarte mică (VLDL very lowdensity lipoproteins) sau depozitați ca picături de lipide. În patofiziologia SHNA, multiple mecanisme simultan produc leziuni în hepatocitele încărcate de AGS și colesterolul liber sintetizat *de novo* [13].

Cantitatea de acizi grași saturați este crescută în BFGNA. Acizii grași saturați induc inflamația și apoptoza hepatocitară prin activarea kinazei Jun N-terminale (JNK) și a căilor mitocondriale ale apoptozei. Colesterolul liber are un rol important pentru dezvoltarea și progresia SHNA. Interesant este faptul că necroptoza a fost recent descrisă ca un mecanism de moarte celulară, potențial implicat în lipotoxicitate, care este morfologic comparabil cu necroza, deși e caracterizată prin căi biochimice precise.

2.1.4 Disfuncția mitocondrială

Mitochondriile sunt cele mai importante furnizoare de energie ale celulei și joacă un rol esențial în metabolismul acizilor grași. Creșterea volumului grăsimilor depozitate poate fi compensată prin intensificarea oxidării acizilor grași [20]. Deși mecanismele responsabile pentru disfuncția mitocondriilor rămân neînțelese în BFGNA, reducerea activității enzimatice a complexurilor lanțului de transport al electronilor (LTE) din mitocondrii poate fi atribuită creșterii generării speciilor de oxigen reactiv (SOR), ca urmare a scurgerii din LTE în timpul β-oxidării mitocondriale în contextul producerii de energie (sub formă de ATP). SOR pot deteriora LTE și chiar provoca mutații în ADN-ul mitocondriilor.

2.1.5 Stresul oxidativ

În contextul creșterii aprovizionării hepatocitelor cu acizi grași apare stresul oxidativ, care poate fi atribuit creșterii nivelului speciilor reactive de oxigen și azot (SOR/SAR) și peroxidării lipidelor generate în microzomi, peroxizomi și mitocondrii, în timpul metabolizării acizilor grași liberi [22]. Stresul oxidativ poate constitui o cauză primară a acumulării de grăsimi hepatice și leziunilor hepatice ulterioare, iar SOR pot juca un rol chiar și în dezvoltarea fibrozei [33]. Prezintă o importanță foarte mare faptul că aceste specii pot iniția peroxidarea lipidelor prin vizarea acizilor grași polinesaturați (PUFA – polyunsaturated fatty acids), având ca rezultat formarea de produse de aldehidă de reactivitate înaltă, cum ar fi 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE) și malondialdehidă (MDA). Aceste lipide reactive derivative au potențialul de a amplifica deteriorarea intracelulară prin medierea difuziei SOR/SAR în spațiul extracelular, cauzând astfel deteriorarea țesuturilor.

2.1.6 Stres al reticulului endoplasmatic

Reticulul endoplasmatic (RE) este o vastă rețea dinamică, tubulară responsabilă de sinteza, plierea/repararea și transportul gamei largi de proteine. În condiții patologice și/sau stresante, cum ar fi SHNA, s-a observat că eficiența RE privind repararea, plierea și transportarea proteinelor diminuează, în timp

ce necesitățile de sinteză, pliere/reparare a proteinelor cresc. Dezechilibrul dintre necesitățile de pliere/reparare a proteinelor și capacitățile reale ale RE este numit stres al RE. Acest dezichilibru poate duce la acumularea, în lumenul RE, a proteinelor non-pliate și/sau pliate cu greșeală. Acest tip de stres celular declanșează, de obicei, un răspuns adaptativ destinat rezolvării stresului RE, numit răspuns al proteinelor non-pliate (RPN), care are un potențial de a declanșa apoptoza [25]. RPN este mediat de cel puțin trei căi diferite de detectare a stresului: kinaza RE, asemănătoare protein-kinazei din ARN (protein kinase RNAlike ER kinase – PERK), proteină 1a ce necesită inozitol (inositol-requiring protein 1a – IRE1a) și a factorului 6 de activare a transcripției (activating transcription factor 6 – ATF6).

Jun N-terminale (JNK), un activator al inflamației și apoptozei implicat în progresia BFGNA, este unul dintre cei mai importanți mediatori de stres al RE. Hipoxia perturbă homeostazia lipidelor și a căilor de semnalizare a insulinei. De asemenea, reducerea disponibilității oxigenului induce secreția de citokine pro-inflamatorii. Aceste efecte adverse sunt mediate de doi factori de transcriere, care sunt inductibili de hipoxie (HIF-1a i-HIF 2a), care reglează răspunsul celular la deficitul de oxigen și pot fi activate de stimuli suplimentari implicați în SHNA, inclusiv stresul oxidativ sau semnalele inflamatorii.

Împreună cu inflamația, stresul oxidativ, rezistența la insulină și semnalizările apoptozei, stresul RE din ficat pare să joace un rol important în reglementarea compoziției și dimensiunii picăturilor de lipide, prin intermediul SREBP (sterol responsive element binding protein) influențează sinteza lipidelor, inclusiv metabolismul colesterolului [53].

2.1.7 Inflamația cronică și BFGNA

Inflamație cronică este un factor-cheie în patogeneza SHNA.

Activarea celulelor Kupffer are loc în stadiul incipient și precedă recrutarea altor celule. O atenție deosebită a fost acordată diferitelor fenotipuri ale celulelor Kupffer, adică M1 și M2, considerate, în primul rând, ca imunoreglatoare. Moartea hepatocitelor este un declanșator puternic de inflamație și fibroză, prin căile de semnalizare, care includ receptorii leganți (Fas și TNF) ce provoacă apoptoza cauzată de factorul necrozei tumorale și promovează

expresia mai multor citokine și chemokine. Diferențierea spre un „fenotip M1" pro-inflamator este condusă de modelele moleculare asociate din punct de vedere patogenic (PAMPs – pathogen-associated molecular patterns) și modelele moleculare asociate cu deteriorare (DAMPs – damage-associated molecular patterns). Celulele Kupffer M1 interacționează cu receptorii toll-like (TLR) și induc expresia factorilor pro-inflamatorii, cum ar fi interleukinele IL-1b, IL-12, TNF-a și chemokine CCL2 și CCL5. Chemokinele, precum CCL2s și CCL5, pot induce activarea celulelor hepatice stelate, declanșând fibrogeneza. Pe lângă macrofage rezidente și infiltrate, rolul altor celule inflamatorii (neutrofile, limfocite, killeri naturali și celulelor dendritice) în fibrogeneză este activ evaluat.

Receptorii toll-like recunosc semnalele de pericol endogene, cum ar fi DAMPs sau PAMPs. Căile induse de TLR joacă un rol central în activarea celulelor hepatice, în primul rând, a celulelor Kupffer, dar și a hepatocitelor și celulelor stelate. TLR2 interacționează cu multiple PAMPs, nivelul cărora este crescut în BFGNA, iar inhibarea lor previne rezistența la insulină, atât hepatică, precum și sistemică la șoarecii supuși dietei bogate în grăsimi [38]. TLR9 este activat de ADN nemetilat, de obicei, exprimat în virusuri și bacterii, dar mai rar și în celulele mamiferelor. TLR9 semnalizarea implică IL-1 și este asociat cu severitatea SHNA și fibroză. TLR4 este activat, în primul rând, de lipopolizaharide bacteriene, declanșând expresia citokinelor și chemokinelor (de exemplu, TNF-a, IL-1 b, IL-6 și IL-12). Speciile reactive de oxigen sunt, de asemenea, induse în celulele Kupffer TLR4-activate. Răspunsul inflamator mediat de TLR4 poate fi, de asemenea, determinat de DAMPs eliberate de celulele necrotice, cum ar fi grupul de mobilitate ridicată box-1 [15].

Diferiți receptori nucleari au fost implicați în patogeneza SHNA și dezvoltarea fibrozei. Prezintă importanță faptul că proteinele acestea pot fi vizate de droguri, deja, prezente pe arena clinică. Receptorii, despre care s-au acumulat mai multe informații, includ: *receptorul nuclear farnesoid* X (FXR – farnesoid X receptor), *receptorul activator al proliferării peroxizomilor* (PPAR – the peroxisome proliferator-activated receptor) – gama și PPAR-alfa. Agoniștii acestor receptori nucleari ameliorează steatoza hepatică, inflamația și fibroza și sunt testați în studiile clinice.

Țesutul adipos este recunoscut drept un organ endocrin, care secretă o

varietate de adipokine, ce controlează metabolismul sistemic și homeostaza energetică. Dintre acestea, leptina și adiponectina sunt implicate în patogeneza BFGNA și progresia acesteia spre SHNA, leptina fiind identificată ca adipokină pro-fibrogenică, în timp ce adiponectina reduce inflamația și fibrogeneza [28].

2.1.8 Activarea inflamasomilor

Inflamasomii sunt complexuri multiproteice din citoplasmă, formate din caspaze și molecule derivate din microorganisme patogene sau eliberate de celulele deteriorate, care pot declanșa inflamația. Acestea acționează ca senzori ai PAMP endogeni sau exogeni și DAMP. Ca parte a activității sistemului imun înnăscută, inflamasomii contribuie la activarea imunității ca răspuns la diferiți stimuli [44]. Inflamasomii reglează citokinele pro-inflamatorii prin activarea familiei receptorilor de recunoaștere a modelului codificat al liniei germinative (germ-line encoded pattern recognition receptors – PRR), precum receptorii de tip Toll (the Toll-like receptors – TLR), receptori asemănători NOD (NOD-like receptors – NLRs) și receptorii lectinei de tip C (C type lectin receptors CLR). Receptorii NOD-like (NLR), care participă la asamblarea inflamasomelor, joacă un rol major in patogeneza SHNA. Eliberarea DAMP poate fi indusă de mai multe mecanisme, cum ar fi necroza celulară, celulele apoptotice, care nu sunt îndepărtate de fagocite și de stresul oxidativ [35].

Activarea inflamasomilor, ca răspuns la AGL, stresul oxidativ și alți metaboliți pro-inflamatori din cadrul BFGNA, cu producție consecutivă de IL-1β și IL 18 mature, ar putea juca un rol important în dezvoltarea SHNA, prin inducerea supresiei receptorului-α activator de proliferare a peroxizomelor (PPAR-α) și promovarea efectului indirect al TNF-α de a induce moartea celulară [31]. Inflamasomii ar putea avea, de asemenea, un efect direct asupra celulelor stelate, promovând fibroza. În SHNA, acizii grași saturați reglementează inflamasomii, declanșând eliberarea de semnale de pericol de la hepatocite într-o manieră cvasidependentă și induce sensibilizarea la LPS privind eliberarea IL-1β în hepatocite. Activarea inflamasomelor NLRP3 a fost asociată cu piroptoza hepatocitelor, recent descris ca mecanism de moarte celulară mediat de inflamasome [18].

2.2 GENETICA

Prezența a aproximativ jumătate din grăsimea intra-hepatică este explicată prin factori genetici, iar fibroza tinde să fie comoștenită cu steatoza [11]. Studii recente de asociere a genomului au început să dezvăluie determinanți genetici comuni specifici pentru BFGNA. Desigur, cea mai importantă, din cauza frecvenței înalte și a efectului de mari dimensiuni, este gena *the Patatin-like phospholipase domain containing-3* (PNPLA3), varianta cu funcția pierdută p.I148 M. Această genă codifică o lipază implicată în remodelarea picăturilor de lipide în hepatocite și eliberarea de retinol din celulele hepatice stelate. În prezența stimulilor nocivi endogeni / exogeni (obezitate, RI, alcool și hepatită cronică virală), purtători ai variantei I148M a genei PNPLA3 au un risc crescut de a dezvolta steatohepatită, ciroză și hepatocarcinom celular (HCC). Gena *the trans-membrane 6 superfamily member 2* (TM6SF2) varinta cu funcția pierdută p. E167K este mai rar întâlnită, aproximativ 10% dintre indivizi o poartă, ea, la fel, predispune la BFGNA și fibroză avansată/ciroză prin reducerea secreției lipidelor din hepatocite, protejând, în același timp, de dislipidemie și boli cardiovasculare [10]. Alți determinanți genetici ai BFGNA includ variante ale *proteinei regulatorii a glucokinazei* (the glucokinase regulatory protein), care reglementează lipogeneza și *the membrane-bound O-acyltransferase domain containing-7*, care influențează metabolismul fosfolipidelor [27]. Multiple mutații ale genelor de reglare a secreției de lipide, precum apolipoproteina B, sunt, de asemenea, asociate cu un risc crescut de BFGNA severă, ciroza și HCC, fiind responsabile pentru cazurile familiale ale bolii [9]. Toate aceste noi descoperiri predispun la îmbunătățirea abilităților noastre de prevedere a riscurilor la fiecare pacient în parte, identificarea unor mecanisme noi ale bolii și adaptarea obiectivelor terapeutice.

2.3 MECANISMELE PATOGENETICE ALE BFGNA ASOCIATE CU MICROBIOTA INTESTINALĂ

2.3.1 Microbiota intestinală și ficatul

Un grup foarte mare de microorganisme, definite, în mod colectiv, ca microbiotă intestinală, colonizează intestinul uman. Tractul gastro-intestinal

uman, în special intestinul gros, conține 100 trilioane de bacterii și de aproximativ 1500 de specii bacteriene diferite [26]. Microflora intestinală constă dintr-un amestec dinamic de microbi, care, cantitativ și calitativ, diferă foarte mult între specii și indivizi [1]. În plus, populațiile microbiene aderente de suprafață, de asemenea, diferă de populațiile microbiene luminale, într-adevăr, raportul dintre anaerobi și aerobi este mai mic la populațiile de pe suprafața mucoasei, decât cei luminali [12]. Stilul de viață, vârsta, obiceiurile alimentare, expunerea la antibiotice și genotipul gazdei joacă roluri esențiale în compoziția microflorei intestinale [6]. În plus, o perturbare a echilibrului delicat, care reprezintă ecosistemul comunităților bacteriene ale tractului gastro-intestinal poate duce la patologii metabolice și inflamatorii severe. Omul și bacteriile intestinale au dezvoltat o relație comensală adaptivă susținută de interacțiunea sinergică a multiplelor mecanisme de apărare intestinală, inclusiv factorii luminali, inhibarea de atașare de mucoasă, de prevenire împotriva penetrării și mecanisme al clearance-ului imunologic.

Actualmente, microflora intestinală este considerată ca un organ metabolic intern major, compus din > 10^{14} microorganisme și care conține un al doilea genom (denumit metagenom), care este de până la 100-400 de ori mai mare decât cel a omului [36]. Celulele microbiene, care sunt reprezentate, în mod diferit, de-a lungul intestinului, ating cea mai mare concentrație în intestinul gros. Proiectele științifice, cum ar fi proiectul Microbiomul Uman – *Human Microbiome Project* [50] și consorțiul *MetaHit* [36], au permis progrese majore în înțelegerea compoziției și funcției microbiotei intestinale în diferite condiții patologice. În ciuda unei mari variații inter-individuale, la adult, microbiota intestinală este destul de stabilă și este dominată de grupe de germeni (phyla) *Firmicutes* și *Bacteroidetes*, urmată de *Actinobacteria* și *Verrucomicrobia*. Microbiota intestinală conferă gazdei mai multe beneficii fiziologice, inclusiv participă la dezvoltarea sistemului imun, protejează de diferiți agenți patogeni, menține homeostaza intestinală și metabolică.

Ficatul este cel mai mare organ din corpul uman și are un sistem dublu de vascularizare. Artera hepatică, ce provine din artera celiacă, livrează sânge oxigenat ficatului și vena portă conduce sângele venos de la intestine și splină. Aproximativ 75% din fluxul sanguin hepatic este derivat din vena portă (1000-

1200 ml/min) și, prin urmare, ficatul este constant expus la nutrienți, toxine, antigene derivate din alimente, produse microbiene și metaboliți derivați din microorganismele provenite din tractul intestinal [32]. Relația dintre intestin și ficat se bazează pe faptul că majoritatea substanțelor, de care beneficiază ficatul, sunt absorbite de intestin și mai mult de 70% din sângele ce alimentează ficatul derivă din vena portă, fluxul venos direct al intestinului [41]. O afectare a barierei intestinale expune ficatul la factori toxici proveniți din intestin și o dereglare a funcțiilor fiziologice ale ficatului poate determina disfuncția intestinală.

Există o strânsă interacțiune între intestin și ficat, numită „axa intestin-ficat". Relația funcțională dintre ficat și tractul gastro-intestinal este evidențiată de mai multe procese fiziologice importante, care interconectează intim aceste organe. Termenul „axa intestin-ficat" a fost introdus de către *Volta și colab* [52] în 1978, în contextul studierii producerii de anticorpi IgA îndreptați împotriva microorganismelor intestinale și antigenilor alimentari în ciroza hepatică. De atunci, literatura de specialitate, de nenumărate ori, a evaluat legăturile funcționale între cele două organe [19] în condiții de sănătate și boală.

Un rol-cheie în menținerea sănătății „axei intestin-ficat", a fost atribuit bacteriilor intestinale. Modificări cantitative și calitative ale compoziției microbiotei intestinale, de asemenea, numite disbioză, au fost asociate cu dezvoltarea patologiilor atât intestinale, cât și extra-intestinale, inclusiv SMet. Datele contemporane sugerează un impact important al microbiotei intestinale asupra sănătății [45] și în patogeneza unor [17] boli inflamatorii și metabolice, cum ar fi diabetul zaharat de tip 2 [40] și obezitatea. Literatura de specialitate, recent, indică, de asemenea, un rol potențial al microflorei intestinale în dezvoltarea steatozei hepatice non-alcoolice.

2.3.2 BFGNA și microbiota intestinală

Rolul disbiozei în dezvoltarea obezității și BFGNA a fost demonstrat atât în modelele animale, cât și umane. De exemplu, un studiu constructiv a arătat că transferul microbiotei intestinale de la obezi la persoane slabe induc la recipienți dereglări metabolice asemănătoare celor pe care le prezintă donatorii [29]. Modificările microbiotei intestinale au fost caracterizate printr-o creștere

a raportului *Firmicutes/Bacteroidetes*. Cu toate acestea, unii cercetători renunță să confirme aceste constatări și sugerează că aspectele funcționale, bazate pe metagenom, ale microbiotei intestinale sunt mai importante decât specificitatea grupelor de germeni.

Mai multe tipuri de mecanisme sunt implicate în dezvoltarea obezității și a complicațiilor metabolice asociate. În particular, microbiota intestinală poate declanșa, în mod direct sau prin sinteza produșilor finali ai metabolismului bacterian, cum ar fi acizii grași cu lanț scurt, diferite căi de semnalizare, ce conduc, în final, la o depozitare excesivă a grăsimii periferice. În plus, mai multe microorganisme intestinale pot crește eficiența extracției calorice din produsele alimentare, contribuind astfel la dezvoltarea obezității. În cele din urmă, disbioza indusă de dietă a fost asociată cu creșterea permeabilității intestinale la șoareci [5] și la oameni [34]. Acest lucru ar putea duce la creșterea translocării produselor bacteriene din lumenul intestinal în circulația portală, declanșând astfel inflamația cronică.

Conform teoriei clasice, SHNA se dezvolta în două etape: 1) ficatul sănătos poate deveni steatozic, ca urmare a rezistenței la insulină, care, la rândul său, mărește transportul acizilor grași din țesutul adipos; 2) insulina suplimentară, lipopolysaccharide bacteriene (LPS) provenite din colon induc stres oxidativ prin generarea de specii reactive de oxigen, provocând creșterea peroxidării lipidelor și producția de citokine, în special, factorul necroziei tumorale, care susține lezarea hepatică [23]. În ultimul deceniu, un volum mare de studii asociază funcțional microbiota intestinală cu dezvoltarea steatozei și cu progresia SHNA. Steatoza hepatică simplă este un proces benign, în majoritatea cazurilor, steatohepatita non-alcoolică ar putea fi o boală separată cu o patogeneză diferită. Lovituri multiple, în special factorii derivați din colon și țesutul adipos, pot acționa paralel, inducând inflamația hepatică [47].

Microbiota intestinală poate contribui la dezvoltarea SHNA prin diferite mecanisme:

1. Mecanismele legate de acizii grași cu lanț scurt;
2. Alterarea permeabilității intestinale provoacă inflamația minimală și tulburări imune;

3. Disbioza microbiotei induce scăderea nivelului de colină și creșterea cantității de metaboliți toxici de colină;
4. Modificarea metabolismului acizilor biliari;
5. Componența microbiomului influențează creșterea producției de etanol endogen.

2.3.2.1 Mecanismele legate de acizii grași cu lanț scurt

Microflora intestinală poate provoca obezitatea prin creșterea capacității de a extrage și, ulterior, de a stoca energie din alimente. Aportul caloric din dieta occidentală este un factor ce determină sindromul metabolic. Microflora intestinală este capabilă să proceseze polizaharide dietetice nedigerabile, prin alte mijloace [16,42,51], în acizi grași cu lanț scurt [49], care, ulterior, pot fi absorbite de intestin. În plus, microflora intestinală are un impact direct asupra reglementării genetice privind favorizarea creșterii stocării în țesutul adipos. Experimentele ce compară materiile fecale ale persoanelor obeze și ale indivizilor slabi au demonstrat că nivelul de acizi grași cu lanț scurt a fost mai mare la indivizii obezi, în timp ce conținutul caloriilor reziduale din alimente, concomitent, a fost redus. Microbiota de la animalele obeze a avut o capacitate crescută de a extrage și stoca, apoi, energie, în comparație cu cea a animalelor slabe [39,49].

În populațiile obeze, cu o prevalență ridicată a bolilor ce țin de obezitate, numărul total al microflorei intestinale a fost redus. De asemenea, copiii din Africa rurală atestă creșterea abundenței și biodiversității microbiotei, în comparație cu copiii sănătoși de aceeași vârstă, din Europa de Vest [8].

Compoziția microbiotei diferă la persoanele obeze și slabe, prin creșterea nivelului *Bacteroidetes* și scăderea nivelului *Firmicutes* la indivizii obezi, deși ei ingerează aceeași cantitate de alimente, sugerând că *Bacteroidetes* pot fi sensibili la aportul de calorii [7]. *Ravussin și al.* au sugerat că creșterea conținutului de grăsimi, mai degrabă, decât modificările în greutate, a condus la creșterea numărului de *Firmicutes* [37].

Obiceiurile alimentare, pe termen lung, au un efect profund asupra microflorei intestinale umane, prin urmare, exercitând potențialul metabolic

nociv [3]. A fost propus ca microflora intestinală umană să fie împărțită în trei **enterotipuri**, care pot fi comparate cu grupurile sanguine și au fost identificate, pe baza unor studii ale microbiotei, în diferite grupuri mari de pacienți. Fiecare **enterotip** sugerat este dominat de un alt gen – *Bacteroides*, *Prevotella* sau *Ruminococcus* [3]. Aceste **Enterotipuri** diferă în funcție de abundența a trei genuri dominante, fiecare dintre ele fiind capabil să proceseze anumite tipuri de substanțe nutritive [3]. **Enterotipul 1**, bogat în *Bacteroides spp.*, a fost asociat cu dieta bogată în proteine și grăsimi animaliere (dieta occidentală); **Enterotipul 2** (dominat de *Prevotella spp.*) este asociat cu consumul de alimente bogate în carbohidrați/fibre. **Enterptipul 3** (dominat de *Ruminococcus*) prevalează la persoanele ce consumă alcool și grăsimi polinesaturate.

Rezultatele acestea indică faptul că structura microbiotei influențează direct eliminarea de calorii, compoziția țesutului adipos din organism și greutatea corporală. O serie de dovezi corelează acum compoziția microflorei intestinale la om cu diferiți parametri metabolici și inflamatorii, precum și cu obiceiurile alimentare [6]. Luate împreună, studiile acestea arată că structura microbiotei este un factor important în statutul metabolic al gazdei și perturbarea sa este asociată cu dereglări metabolice, care sunt legate cu „prima lovitură" (steatoza) din cadrul bolii ficatului gras non-alcoolic.

2.3.2.2 Alterarea permeabilității intestinale de către microflora intestinală induce inflamație de grad scăzut și dezechilibru imun

Epiteliul intestinal joacă un rol central în delimitarea microorganismelor din intestin de sistemul imun al gazdei. Celulele epiteliale intestinale sunt legate una de alta cu joncțiuni strânse, care joacă un rol esențial în menținerea integrității barierei intestinale. BFGNA și steatoza hepatică au fost asociate cu sindromul de suprapopulare bacteriană a intestinului subțire (SSBIS) și creșterea permeabilității intestinale [2].

În plus, starea permeabilității intestinale și prevalența sindromului de suprapopulare bacteriană a intestinului subțire corelează cu severitatea steatozei, deși nu cu prezența steatohepatitei [30]. La pacienții cu BFGNA, permeabili-

tatea intestinului și prevalența SSBIS au fost crescut semnificativ, comparativ cu persoanele sănătoase, sugerând că suprapopularea florei bacteriene intestinale ar putea duce la translocarea bacteriană, endotoxemia portală și, în cele din urmă, la leziuni hepatice. Recent, *Gabele și al.* au prezentat dovezi experimentale noi privind asocierea dintre afectarea funcției de bariera intestinală, fibrogeneza hepatică și inflamația [14].

Toate aceste date susțin teoria că tulburările homeostazice, dintre bacterii și gazdă, la nivelul celulelor intestinale epiteliale duc nu numai la alterarea barierei intestinale, dar, de asemenea, provoacă translocarea bacteriană din intestin în circulația portală, inducând leziuni hepatice.

2.3.2.3 Alterarea metabolismului de colina alimentară

Colina este o componentă fosfolipidică importantă a membranei celulare și un partener-cheie al metabolismului lipidic în ficat, care promovează transportul lipidelor din ficat. O dietă cu deficit de colină induce steatoza hepatică. Mai mult decât atât, instalarea steatozei la persoane cu dieta săracă în colină a fost asociată cu un dezechilibru în componența claselor *Gammaproteobacteria/Erysipelotrichi*. Prin urmare, disbioza microbiotei poate provoca SHNA, atât prin scăderea nivelului de colină, cât și prin creșterea metilaminei toxice. Enzimele produse de microflora intestinală catalizează conversia colinei alimentare în metilamina toxică. Asimilarea de către ficat a acestor amine poate provoca inflamația hepatică.

2.3.2.4 Modificarea metabolismului acizilor biliari

Acizii biliari pot fi factori cruciali, care leagă compoziția microbiomului intestinal, dismetabolismul și deteriorarea hepatică în BFGNA. Reprezentând principalele componente ale bilei, acizii biliari sunt secretați în duoden și participă la emulsionarea substanțelor nutritive dietetice liposolubile pentru a facilita digestia și absorbția lor. Ei au, de asemenea, o activitate antimicrobiană puternică. Acizii biliari deteriorează membrana celulelor bacteriene prin interacțiunea cu fosfolipidele membranare, producând activitate bactericidă. Grăsimile alimentare (bogate în grăsimi saturate), prin promovarea schimbării

în compoziția acizilor biliari ai gazdei, pot modifica semnificativ condițiile de acumulare a microbiotei intestinale, provocând disbioză. Reciproc, microbiota intestinală este capabilă să modeleze metabolismul acizilor biliari, prin stimularea receptorilor farsenoid X. Prin urmare, prin modificarea metabolismului acizilor biliari, flora intestinală ar putea contribui indirect la dezvoltarea BFGNA. De fapt, acizii biliari au un rol central în digestie, absorbția fracțiunii liposolubile a nutrienților și în homeostazia colesterolului, care reglementează, în continuare, metabolismul lipidelor și glucozei, jucând astfel un rol important în rezistența la insulină. Metabolismul acizilor biliari poate fi, de asemenea, afectat de diversivitatea și activitatea microbiotei intestinale.

2.3.2.5 Compoziția microbiomului influențează creșterea producției de etanol endogen

Microflora intestinală produce o serie de compuși cu potențial hepatotoxic, cum ar fi etanolul, fenolii, amoniacul, care sunt livrate în ficat prin circulația portală. Acești compuși activează celulele Kupffer și stimulează producția de oxid nitric și citokine. Acetaldehida și acetatul sunt doi metaboliți principali ai etanolului. În timp ce acetatul este un substrat pentru sinteza acizilor grași, acetaldehida poate duce la producerea unor specii reactive de oxigen (SOR). Acestea pot provoca leziuni hepatice, contribuind la perturbarea funcției de barieră intestinală și a mecanismelor de a două lovitură din SHNA. *Zhu și colab.* au observat o creștere a numărului de bacterii producătoare de alcool în microbiota intestinală la copiii cu SHNA, asociată cu o concentrație ridicată de alcool în sânge, fără consum de alcool alimentar [54]. Important este faptul că acest alcool, produs endogen, are un rol bine stabilit în generarea de SOR și, prin urmare, provocarea inflamației hepatice. În plus, alcoolul endogen participă la creșterea permeabilității intestinale.

Dovezile descrise aici demonstrează că pacienții obezi prezintă modificări ale microflorei intestinale, cu o creștere a ponderii relative a *Bacteroidales* și *Clostridiales*. Compoziția microbiotei influențează direct eliminarea de calorii, compoziția țesutului adipos din organism și greutatea corporală.

Suprapoluarea bacteriană și creșterea permeabilității intestinale sunt ob-

servate la pacienții cu BFGNA. Perturbările homeostazice dintre bacterii și gazdă, la nivelul celulelor epiteliului intestinal provoacă alterarea barierei intestinale, determinând translocarea bacteriană din intestin în circulația portală, ce induce leziuni hepatice.

Disbioza microbiotei poate provoca SHNA atât prin scăderea nivelului de colină, cât și prin creșterea nivelului metilaminei toxice. Absorbția, de către ficat, a acestor amine, poate induce inflamația hepatică.

Acizii biliari pot fi factorii cruciali, care leagă compoziția microbiomului intestinal, dismetabolismul și deteriorarea hepatică în BFGNA. Grăsimile alimentare (bogate în grăsimi saturate), prin promovarea schimbării în compoziția acizilor biliari ai gazdei, pot modifica semnificativ condițiile de acumulare a microbiotei intestinale, provocând disbioză. Prin urmare, prin modificarea metabolismului acizilor biliari, flora intestinală ar putea contribui indirect la dezvoltarea BFGNA.

Microflora intestinală produce o serie de compuși cu potențial hepatotoxic, cum ar fi etanolul, fenolii, amoniacul, care sunt livrați în ficat prin circulația portală. Acest alcool produs endogen are un rol bine stabilit în generarea de specii reactive de oxigen și, prin urmare, a inflamației hepatice. Suntem convinși că evaluarea viitoare a tuturor acestor procese fiziopatologice vor ghida eforturile de a dezvolta noi terapii pentru BFGNA.

Bibliografie:

1. ABT M.C., ARTIS D. *The intestinal microbiota in health and disease: the influence of microbial products on immune cell homeostasis.* Curr Opin Gastroenterol 2009; 25(6):496-502.
2. ARTIS D. *Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut.* Nat Rev Immunol 2008; 8: 411–420.
3. ARUMUGAM M., RAES J., PELLETIER E. et al. *Enterotypes of the human gut microbiome.* Nature 2011; 473: 174–180.
4. CALIGIURI A., GENTILINI A., MARRA F. *Molecular pathogenesis of NASH.* International Journal of Molecular Sciences 2016; 17.
5. CANI P.D., BIBILONI R., KNAUF C. et al. *Changes in gut microbiota control metabolicendotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice.* Diabetes 2008; 57:1470–81.
6. CLAESSON M. J., JEFFERY I. B., CONDE S., POWER S. E., O'CONNOR E. M., CUSACK S. et al. *Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. Nature* 2012; 488: 178–184.
7. CLARKE S.F., MURPHY E.F., NILAWEERA K. et al. *The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: new insights.* Gut Microbes 2012; 3: 186–202.
8. De FILIPPO C., CAVALIERI D., Di PAOLA M. et al. *Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa.* Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107: 14691– 14696.
9. DI FILIPPO M., MOULIN P., ROY P. et al. *Homozygous MTTP and APOB mutations may lead to hepatic steatosis and fibrosis despite metabolic differences in congenital hypocholesterolemia.* Journal of Hepatology 2014; 61:891–902.
10. DONGIOVANNI P., PETTA S., MAGLIO C. et al. *Transmembrane 6 superfamily member2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease.* Hepatology 2015; 61:506–14.
11. DONGIOVANNI P., VALENTI L. *Genetics of nonalcoholic fatty liver disease.* Metabolism: Clinical and Experimental 2016; 65:1026–37.
12. ECKBURG P.B., BIK E.M., BERNSTEIN C.N., PURDOM E., DE-

THLEFSEN L., SARGENT M. et al. *Diversity of the human intestinal microbial flora.* Sciencc 2005; 308(5728):1635-8.

13. FUCHS M., SANYAL A.J. *Lipotoxicity in NASH. Journal of Hepatology* 2012; 56(1):291–293.
14. GABELE E., DOSTERT K., HOFMANN C. et al. *DSS induced colitis increases portal LPS levels and enhances hepatic inflammation and fibrogenesis in experimental NASH.* J Hepatol 2011; 55: 1391–1399.
15. GAN L.T., VAN ROOYEN D.M., KOINA M.E. et al. *Hepatocyte free cholesterol lipotoxicity results from JNK1-mediated mitochondrial injury and is HMGB1 and TLR4-dependent.* Journal of Hepatology 2014; 61:1376–84.
16. GILL S.R., POP M., DEBOY R.T. et al. *Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome.* Science 2006; 312: 1355–1359.
17. HARRIS K., KASSIS A., MAJOR G., CHOU C.J. I*s the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders?* J Obes 2012; 2012: 879151.
18. HENAO-MEJIA J., ELINAV E., JIN C. et al. I*nflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity*. Nature 2012; 482:179–85.
19. ILAN Y. *Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis. World J Gastroenterol* 2012; 18: 2609–18.
20. JIANG Y., ZHAO M., AN W. *Increased hepatic apoptosis in high-fat diet-induced NASH in rats may be associated with downregulation of hepatic stimulator substance. Journal of Molecular Medicine* 2011; 89 (12): 1207–1217.
21. JOHNSON A.R., MILNER J.J., MAKOWSKI L. *The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. Immunological Reviews* 2012; 249 (1): pp. 218–238.
22. KOEK G.H., LIEDORP P.R., BAST A. *The role of oxidative stress in non-alcoholic steatohepatitis. Clinica Chimica Acta.* 2011; 412 (15-16): 1297–1305.
23. LAW K., BRUNT E.M. *Nonalcoholic fatty liver disease.* Clin Liver Dis 2010; 14(4):591-604.
24. LECOULTRE V., EGLI L., CARREL G. et al. *Effects of fructose and glucose overfeeding on hepatic insulin sensitivity and intrahepatic lipids in healthy humans. Obesity* 2013; 21(4): 782–785.

25. LEE J., OZCAN U. *Unfolded protein response signaling and metabolic diseases. The Journal of Biological Chemistry* 2014; 289 (3): 1203–1211.

26. LOZUPONE C. A., STOMBAUGH J. I., GORDON J. I., JANSSON J. K. & KNIGHT R. *Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature* 2012; 489: 220–230.

27. MANCINA R.M., DONGIOVANNI P., PETTA S. et al. *The MBOAT7-TMC4 variants 641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of European descent.* Gastroenterology 2016; 150:1219–30, e6.

28. MARRA F., BERTOLANI C. *Adipokines in liver diseases.* Hepatology 2009; 50:957–69.

29. MEHAL W.Z. The *Gordian Knot of dysbiosis, obesity and NAFLD.* Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2013; 10:637–44.

30. MIELE L., VALENZA V., La TORRE G. et al. *Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease.* Hepatology 2009; 49: 1877–1887.

31. MIURA K., KODAMA Y., INOKUCHI S. et al. *Toll-like receptor 9 promotes steatohepatitis by induction of interleukin-1beta in mice.* Gastroenterology 2010; 139:323–34 [e7].

32. MIYAKE Y., & YAMAMOTO K. *Role of gut microbiota in liver diseases. Hepatology Research* 2013; 43(2): 139–146.

33. NOVO E., BUSLETTA C., BONZO L.V.D. et al. *Intracellular reactive oxygen species are required for directional migration of resident and bonemarrow-derived hepatic pro-fibrogenic cells. Journal of Hepatology* 2011; 54 (5): 964–974.

34. PENDYALA S., WALKER J.M., HOLT P.R. *A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut.* Gastroenterology 2012; 142:1100–1, e2.

35. PEVERILL W., POWELL L.W., SKOIEN R. *Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation.* Int J Mol Sci 2014; 15:8591–638.

36. QIN J., LI R., RAES J. et al. *A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature* 2010; 464: 59–65.

37. RAVUSSIN Y., KOREN O., SPOR A. et al. *Responses of gut microbiota to diet composition and weight loss in lean and obese mice.* Obesity (Silver Spring) 2012; 20: 738–747.

38. ROH Y.S., SEKI E. *Toll-like receptors in alcoholic liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and carcinogenesis*. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2013;28(Suppl. 1):38–42.
39. SCHWIERTZ A., TARAS D., SCHAFER K. et al. *Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects.* Obesity (Silver Spring) 2010; 18: 190–195.
40. SERINO M., LUCHE E., GRES S. et al. *Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota.* Gut 2012; 61: 543–53.
41. SON G., KREMER M., HINES I.N. *Contribution of gut bacteria to liver pathobiology.* Gastroenterol Res Pract; 2010. Epub 2010 Jul 28.
42. SONNENBURG J.L., XU J., LEIP D.D. et al. *Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont.* Science 2005; 307: 1955–1959.
43. STANHOPE K.L., SCHWARZ J.M., KEIM N.L. et al. *Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. The Journal of Clinical Investigation* 2009; 119 (5): 1322–1334.
44. STROWIG T., HENAO-MEJIA J., ELINAV E. et al. *Inflammasomes in health and disease.* Nature 2012; 481:278–86.
45. THOMAS L.V., OCKHUIZEN T. *New insights into the impact of the intestinal microbiota on health and disease: a symposium report.* Br J Nutr 2012; 107(Suppl 1): S1–13.
46. TILG H. *The role of cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. Digestive Diseases* 2010; 28 (1): 179–185.
47. TILG H., MOSCHEN A.R. *Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis.* Hepatology 2010; 52(5):1836-46.
48. TINIAKOS D.G., VOS M.B., BRUNT E.M. *Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis.* Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease 2010; vol. 5: 145–171.
49. TOPPING D.L., CLIFTON P.M. *Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides.* Physiol Rev 2001; 81: 1031–1064.
50. TURNBAUGH P.J., LEY R.E., HAMADY M., FRASER-LIGGETT C.M.,

KNIGHT R., GORDON J.I. *The human microbiome project.* Nature 2007; 449: 804–810.

51. TURNBAUGH P.J., LEY R.E., MAHOWALD M.A., MAGRINI V., MARDIS E.R., GORDON J.I. *An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest.* Nature 2006; 444: 1027–1031.

52. VOLTA U., BONAZZI C., BIANCHI F.B. et al. *IgA antibodies to dietary antigens in liver cirrhosis. Ric Clin Lab* 1987; 17:235–42.

53. ZAMBO V., SIMON-SZABO L., SZELENYI P. et al. *Lipotoxicity in the liver. World Journal of Hepatology* 2013, 5 (10): 550–557.

54. ZHU L., BAKER S.S., GILL C. et al. *Characterization of the gut microbiome in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH.* Hepatology 2013; 57(2): 601-9.

3

RELAȚIILE DINTRE PATOLOGIA CARDIOVASCULARĂ ȘI BFGNA

Potrivit datelor Organizației Mondiale a Sănătății, patologia cardiovasculară (PCV) reprezintă prima cauză a mortalității în lume. În anul 2015, aproximativ 17,7 milioane de oameni au decedat din cauza PCV, aceasta constituind 31% din valoarea totală a mortalității la nivel global. Modul de viață sedentar și obezitatea, asociate cu o alimentație incorectă și factorii genetici stau la baza evenimentelor ce provoacă apariția sindromului metabolic (SMet).

Relația dintre patologia hepatică și cea cardiacă atrage atenția savanților din domeniu de peste 5 decenii. *Kowalski* și *Abelmann* au fost primii care, în anul 1953, au raportat despre prezența modificărilor hemodinamice de tip hiperchinetic la pacienții cu ciroză hepatică [37]. Descrierea scenariului clinic al BFGNA și recunoașterea faptului că acesta ar fi cea mai frecventă afectare hepatică în lumea dezvoltată, asociată cu creșterea prevalenței afecțiunilor cardiace, au impus necesitatea revizuirii relațiilor dintre ficat și inimă. BFGNA este un marker al acumulării patologice de grăsimi ectopice, combinată cu un grad de inflamație cronică. Inflamația cronică se manifestă prin dereglarea metabolismului glucidic, acizilor grași și lipoproteinelor; creșterea stresului oxidativ, hipercoagulabilitate, disfuncție endotelială și progresie rapidă a procesului de ateroscleroză. Cea din urmă duce la alterarea fenotipului cardiometabolic cu creșterea mortalității premature în BFGNA [10]. Într-un studiu prospectiv, *Ekstedt și colab.* au arătat că riscul de moarte cardiovasculară, în următorii 14 ani, este dublu la pacienții cu BFGNA (dovedită prin biopsie), în comparație cu populația de referință [21]. Aceste observații își găsesc explicația în faptul că ficatul steatotic este responsabil de superproducția multor factori de risc

cardiovascular, precum lipoproteinele de densitate mică, proteina C reactivă, factorii de coagulare.

Au fost elaborate mai multe algoritmuri pentru evaluarea riscului clinic, care prezic evenimentele cardiovasculare într-un mod diferit și sunt destinate diferitelor regiuni geografice și eșaloane populaționale. Scorul Framingham (SFR) previzionează riscul de apariție, în următorii 10 ani, a oricărui eveniment cardiovascular, în timp ce PROCAM prezice doar riscul de a avea infarctul miocardic. Algoritmul SCORE prezice mortalitatea cauzată de infarctului miocardic. Niciunul dintre aceste scoruri nu a fost realizat pentru a fi utilizat la pacienții simptomatici. Modelul de pretestare Diamond Forrester a fost întocmit pentru a evalua probabilitatea de a avea PCV la pacienți simptomatici. Cu toate acestea, nu se știe care algoritm este cel mai potrivit pentru previziunea probabilității apariției PCV [85].

Cu toate acestea, concluzia că probabilitatea de dezvoltare, în următorii 10 ani, a evenimentelor cardiovasculare este crescută și poate precede dezvoltarea insuficienței hepatice, înseamnă că pacienții cu BFGNA ar trebui să fie tratați mai complex. Nu numai tratamentul bolii hepatice ar trebui să fie luat în considerare, dar este necesar să fie inițiat un tratament radical al factorilor de risc pentru dezvoltarea aterosclerozei, din cauză că o bună parte dintre pacienții cu BFGNA vor dezvolta evenimente cardiovasculare majore și ar putea chiar deceda înaintea dezvoltării insuficienței hepatice.

3.1 PATOGENEZA PCV ÎN BFGNA

Prevalența BFGNA la indivizii cu SMet este de 4 ori mai mare, în comparație cu populația generală, dar 30% dintre pacienții cu BFGNA prezintă SMet [6]. *Akabame S. și colab.* au demonstrat creșterea prevalenței aterosclerozei coronariene la pacienții cu BFGNA [2]. *Hamaguchi et al.* au evaluat 1637 de persoane, care au efectuat o examinare profilactică și au depistat că la 19% au fost prezente semne ultrasonografice ale BFGNA. În cel de-al 5-lea an de examinare, 5,2% din grupul BFGNA au suferit de un accident cardiovascular (CV), în comparație cu 1% din grupul non-BFGNA. Printr-o serie de analize

variate, asocierea dintre steatoza hepatică non-alcoolică și posibilele accidente cardiovasculare a fost demonstrată independența de SMet și de factorii de risc cardiovasculari convenționali [28].

3.1.1 Rezistența la insulină (RI)

Conținutul de grăsime în ficat pare a fi cel mai bun predictor al rezistenței la insulină în mușchii scheletali, țesutul adipos și ficat. Evenimentele cardiovasculare nefavorabile sunt asociate cu steatoza hepatică sau inflamația de la nivelul ficatului. Riscul de aceste evenimente crește în cazul SHNA. Dezvoltarea RI este factorul-cheie în inițierea și progresia BFGNA. Dereglarea transportului celular ale acizilor grași liberi (AGL) este implicată în patogeneza distribuției ectopice a grăsimii prin redirecționarea TG de la țesutul adipos spre mușchii scheletali și ficat. Ca urmare, se dereglează sistemul de semnalizare a insulinei, în aceste țesuturi, ce duce la exacerbarea RI și declanșarea cascadei cardiometabolice disfuncționale. Procesele inflamatorii, adipokinele, acumularea excesivă de grăsime ectopică contribuie la creșterea riscului CV [10].

3.1.2 Grăsimea viscerală

Grăsimea viscerală (GV) pare a avea o corelație pozitivă independentă de gradul steatozei hepatice. *Despres J.P. și al.* arată că creșterea masei GV este independent asociată cu dislipidemia, deteriorarea toleranței la glucoză și rezistența la insulină [17], fiind un factor de risc PCV, indiferent de prezența diabetului. Interrelația dintre grăsimea viscerală și hepatică este explicată prin ipoteza „portală", în care lipoliza crescută a grăsimii viscerale, indusă de rezistența la insulină, provoacă mărirea fluxului AGL în vena portală, fiind transportați direct spre ficat, fapt ce stă la baza apariției steatozei hepatice. GV, fiind un organ-depozit, se consideră și metabolic activă, secretând diferite adipokine, citokine și hormoni, ce participă la procesele inflamatorii și provoacă majorarea riscurilor pentru PCV.

3.1.3 Grăsimea din epicard

Grăsimea din epicard este localizată în apropierea miocardului și adventiția coronarienelor, având o vascularizare comună, execută un efect paracrin

și vasocrin asupra cordului și vaselor acestuia. Creșterea volumului grăsimii din epicard sau pericard corelează cu cantitatea GV la pacienții obezi și non-obezi. *Persegin și colab.* au specificat că indivizii cu cantitate crescută de grăsime în ficat prezintă și excese de grăsime epicardială [65]. Nivelul de adiponectină este cu mult mai jos în țesutul adipos epicardial izolat de la pacienții cu patologia coronariană severă, în comparație cu controlul. Volumul de grăsime pericardiacă, de asemenea, corelează cu multipli markeri inflamatori și stresul oxidativ, prin urmare, având similarități în funcția proinflamatorie a adipokinei între grăsime epicardiacă și viscerală. Volumul grăsimii pericardice poate fi un factor predictor pentru apariția manifestărilor nefavorabile CV la pacienții asimptomatici, chiar și după ajustarea lor conform scorului Framingham și IMC. Scăderea ponderală prin exerciții fizice și o dietă slab calorică duce la reducerea grăsimii epicardice, viscerale și creșterea sensibilității la insulină. Creșterea volumului de grăsime epicardică are o legătură clară negativă cu indicele cardiac, corelând, de asemenea, direct cu nivelul de TG intramiocardice. Grăsimea epicardică și miocardică sunt depozite ectopice ale grăsimii și pot fi, cu siguranță, considerate ca un marker patofiziologic al dezvoltării BFGNA și PCV [10].

3.1.4 Inflamația

Inflamația are un rol primordial pentru toate stadiile aterosclerozei, inclusiv disfuncția endotelială, formarea plăcii ateromatoase și tromboza. Proteina C-reactivă (PCR) este un predictor independent al evenimentelor CV și joacă un rol cauzal în dezvoltarea aterosclerozei [20]. Fibrinogenul și inhibitorul activării de plasminogen-1 (PAI-1) sunt sintetizați în ficat și activează sistemul de coagulare, favorizând aterotromboza. *Targher et al.* au arătat că pacienții cu SHNA, confirmată prin biopsie, aveau niveluri semnificativ mai ridicate de PCR, fibrinogen și PAI-1, comparativ cu controlul. Factorul nuclear kappa-B (NF-kB) este un factor de transcripție hepatocelulară, care participă la inflamația intrahepatică, conduce la producerea hepatică a citokinelor proinflamatorii IL-6, IL-1b și TNF-α, precum și la activarea celulelor Kupffer și a macrofagelor, posibil, agravând inflamația hepatică. Disfuncția și deteriorarea

mitocondrială sunt asociate cu RI și ateroscleroza, reprezentând o legătură plauzibilă între BFGNA și PCV [78].

3.1.5 Dislipidemia

BFGNA este caracterizată printr-un profil lipidic eterogen, format dintr-un nivel crescut al TG, VLDL și LDL, apolipoproteinei B100 și diminuarea de HDL, care este ferm asociat cu riscurile CV.

3.1.6 Metabolismul miocardic în BFGNA

Mai multe studii [2, 4,13,4,13,9,50] au evidențiat că pacienții cu steatoză hepatică prezintă diminuarea asimilării glucozei de către miocard din cauza creșterii rezistenței la insulină, reducerea fluxului coronarian de rezervă, creșterea nivelului markerilor inflamatori și moleculelor de adeziune [12,39,79]. S-a constatat prezența unei afectări masive ale metabolismului energetic al ventriculului stâng, precum și creșterea grăsimii epicardice la pacienții cu BFGNA în comparație cu controlul. În același timp, la ambele grupe studiate, structura morfologică a ventriculului stâng și funcția sistolică/diastolică nu a prezentat schimbări patologice.

Pacienții cu steatoză hepatică pot avea dereglări ale metabolismului cardiac înainte de remodelarea structurală și funcțională cardiacă, ducând la creșterea masei ventriculare stângi și la disfuncția diastolică. Factorul precipitant pentru acest fenotip cardiac disfuncțional pare a fi dezvoltarea rezistenței hepatice și sistemice la insulină, care este asociată cu hiperinsulinemia și nivelul înalt de AGL disponibili. Metabolismul energetic din cardiomiocite devine ineficient, mai degrabă, se utilizează grăsimile decât oxidarea glucozei (proces ce se produce în condiții fiziologice), ce duce la diminuarea sintezei ATP per molecula de oxigen consumată. Prin acest surmenaj progresiv, se potențează disfuncția miocardică conducând, în cele din urmă, la remodelarea compensatorie-adaptivă și la leziunea miocardiacă. Excesul de aport al AGL conduce, de asemenea, la lipotoxicitatea cardiacă prin acumularea de lipide intracelulare și depășirea capacității oxidative a cardiomiocitului, soldându-se cu creșterea stresului oxidativ, apoptoza cardiacă și disfuncția acesteia [73,92].

3.1.7 Implicațiile multiple ale disfuncției endoteliale

Endoteliul vascular este un organ complex, cu o multitudine de proprietăți autocrine, paracrine și endocrine, care se implică activ în homeostazia vasculară, în reglarea tonusului arterial, în procesele de fibrinoliză și creșterea celulară [14]. Endoteliul îndeplinește aceste funcții prin sinteza diferitelor molecule, ca răspuns la o varietate de stimuli mecanici și chimici. Cea mai importantă moleculă, dintre acestea, este oxidul nitric (ON), a cărei funcție de bază este provocarea vasorelaxării și inhibarea eliberării substanțelor vasoconstrictoare (ca de exemplu, endotelina-1). Disfuncția endotelială, prin alterarea activității biologice a ON, va genera modificarea proprietăților vasoactive, anticoagulante și antiinflamatorii ale endoteliului.

Diminuarea activității oxidului nitric poate fi cauzată de: scăderea expresiei sintetazei oxidului nitric (eSON), de cantitatea insuficientă a substanțelor, din care provine eSON (L-arginină) sau a co-factorilor (tetrahidrobiopterină) ce participă la sinteza eSON sau de prezența antagoniștilor de eSON (de exemplu, arginină dimetil asimetrică), de activarea inadecvată a eSON (cauzată de nivelul crescut al caveolinei) și de creșterea ratei de degradare a ON. Ultimele două cauze sunt asociate cu speciile reactive ale oxigenului (SOR), cum ar fi radicalii de superoxid și producția de peroxinitrate cu potențial toxic.

Degradarea accelerată a ON, provocată de SOR, este asociată cu prezența factorilor de risc CV bine stabiliți (hiperlipidemia, fumatul, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială). Dezvoltarea aterosclerozei induce atât modificări de ordin structural, cât și funcțional în endoteliul vascular. Apare hipertrofia mediei peretelui vascular, îngroșarea intimei și impregnarea ei cu esteri de colesterol. Prin urmare, se formează impedimente anatomice pentru substanțele gazoase, precum ar fi oxidul nitric, care nu mai poate ajunge la media peretelui vascular și nu mai poate provoca relaxarea vasculară. În plus, există o insuficiență de producție, eliberare și de activitate a oxidului nitric endotelial.

Extrem de important este faptul că disfuncția endotelială a arterelor periferice corelează cu prezența disfuncției endoteliale a arterelor coronariene. Pacienții cu disfuncția endotelială coronariană, în absența patologiei corona-

riene evidențiate angiografic, au risc crescut pentru dezvoltarea infarctului miocardic fatal și non-fatal. Prin urmare, disfuncția endotelială reprezintă un marker „preclinic" al patologiei vasculare, apare în stadiile precoce ale dezvoltării bolilor vasculare și reprezintă o modificare sistemică.

BFGNA reprezintă un proces inflamator blând, dezvoltat în ficat și țesutul adipos, care poate afecta vascularizarea și metabolismul miocardului. Creșterea nivelului de E-selectină, caracteristică steatozei hepatice [65], provoacă disfuncția endotelială. *Villanova și colab.* relevă că disfuncția endotelială este prezentă la majoritatea subiecților cu BFGNA și aceste alterări vasculare sunt similare cu cele observate la pacienții cu SMet [86].

Hiperinsulinemia și rezistența la insulină sunt factori de risc pentru dezvoltarea aterosclerozei [72], iar creșterea nivelului de AGL se asociază, adesea, cu îngroșarea complexului intimă-medie. La pacienți cu BFGNA, prezența hiperglicemiei și creșterii nivelului acizilor grași explică accelerarea dezvoltării aterosclerozei.

Hipertrigliceridemia prezintă o importanță crucială în relația dintre steatoza hepatică, rezistența la insulină și disfuncția endotelială. Subiecții obezi și pacienții cu SHNA, frecvent, au titre de markeri inflamatori circulanți. Stresul oxidativ, de asemenea, se atestă implicit în evoluția aterosclerozei, dar numai studiile viitoare ar mai putea evalua rolul moleculelor circulante în declanșarea disfuncției endoteliale din cadrul patologiei hepatice și a aterosclerozei sistemice dependente de insulino-rezistență [63].

3.1.8 Sindromul metabolic și consumul de alcool – riscuri și beneficii privind BFGNA

Sindromul metabolic (SMet) reprezintă o constelație de simptome, incluzând obezitatea centrală, dereglarea metabolismului glucidic, dislipidemia, hipertensiunea arterială și este asociat cu dezvoltarea ulterioară a DZT2 și a PCV. BFGNA reprezintă expresia hepatică a SMet. În mod constant, a fost raportat un efect protector al consumului moderat de alcool asupra sistemului cardiovascular, dar există dovezi limitate privind influența alcoolului asupra factorilor metabolici [58].

Influența alcoolului asupra sănătății este o discuție ce durează mai multe secole. Multe studii au demonstrat că consumul moderat de alcool promovează sănătatea. Băuturile alcoolice au fost folosite mii de ani ca substanțe tonifiante, stimulente, aperitive și chiar ca analgezice pentru sindromul algic provocat de diferite cauze. În Antichitate și în Evul Mediu, vinul și berea constituiau părți ale alimentației zilnice, deoarece multe locuri de pe pământ nu aveau surse de apă potabilă de calitate. În zilele noastre, consumul se alcool este una din caracteristicile vieții moderne. În ultimele două decenii, popularitatea băuturilor alcoolice, în special a vinului, a crescut datorită unui efect benefic asupra sistemului cardiovascular.

În ultimele decenii, asocierea dintre consumul de alcool și bolile cardiovasculare a beneficiat de o atenție considerabilă. Majoritatea studiilor epidemiologice prospective au arătat, în mod constant – consumul de alcool ușor-moderat (6-48 g/zi) este asociat cu un risc mai scăzut de boli ale arterelor coronariene, accidentelor vasculare cerebrale (cu excepția celor hemoragice), infarctului miocardic și hipertensiunii arteriale, comparativ cu cei care nu consumă alcool [29]. De exemplu, consumul de alcool, cu o anumită cantitate și frecvență, împiedică dezvoltarea diabetului zaharat [31], reduce riscul de boală cardiacă coronariană [81] și ridică nivelul colesterolului și adiponectinei [66]. Aceste contribuții sănătoase ale consumului de alcool par echivalente cu reducerea riscului de apariție a SMetc.

Însă consumul de alcool s-a dovedit a fi asociat cu patologia hepatică, cardiomiopatie, traume și leziuni, sindromul Wernicke-Korsakov și unele forme de cancer. Consumul excesiv de alcool este asociat cu mai multe efecte adverse: sindromul alcoolic fetal, ciroza hepatică, anumite tipuri de cancer, hipertrigliceridemia, hipertensiunea arterială, accidentul hemoragic vascular cerebral, obezitatea, intoxicația cu alcool și dependența.

3.1.9 Mecanismele de acțiune a alcoolului ca factor de protecție împotriva PCV

Consumul moderat de alcool s-a dovedit a fi protector împotriva bolilor cardiovasculare. Acest lucru a fost observat, pentru prima dată, în studiile ob-

servaționale, care au comparat țările cu privire la consumul de vin și mortalitatea cardiacă [75]. În ciuda aportului ridicat de grăsimi saturate, în Franța, s-a observat o rată semnificativ mai scăzută a mortalității de boală coronariană, comparativ cu alte țări din Europa de Nord, fenomen cunoscut ca paradoxul francez [69]. Acest paradox a fost explicat prin ingredientele dietei mediteraneene și efectul favorabil al vinului. Majoritatea medicilor și organizațiilor medicale au rămas, însă, critice și rezervate față de promovarea vinului, fiind conștienți de partea cealaltă și mai întunecată a capului Janus. În plus, analizele și studiile ulterioare au pus la îndoială superioritatea vinului roșu față de alte băuturi alcoolice.

Consumul de alcool se corelează cu modificarea mai multor factori vasculari și biochimici, care prezintă beneficii potențiale de protecție cardio. Creșterea nivelului de HDL, scăderea agregării plachetare prin inhibarea sintezei prostaglandinelor, modificările în metabolismul fibrinogenului cu favorizarea fibrinolizei, control asupra eliberării ON, care, consecutiv, reglează tonicitatea vasculară, relaxând celulele musculare netede ale vaselor, reprezintă mecanismele majore pentru reducerea riscului apariției evenimentelor cardiovasculare [87].

3.1.10 Mecanismele prin care alcoolul poate crește riscul cardiovascular

Consumul excesiv de alcool este asociat cu un risc crescut de infarct miocardic, aritmii, moarte subită, accidente vasculare cerebrale hemoragice, posibil, datorită hipertensiunii provocate de consumul regulat de alcool, tendinței de sângerare și de deshidratare. Alcoolul este o cauză bine documentată a cardiomiopatiei cu efect toxic direct asupra fibrelor musculare și a mușchilor scheletici, chiar și în absența hipertensiunii sau deficitului de tiamină. Cu toate acestea, incidența insuficienței cardiace este mai mică la consumatori de alcool [81].

Cu toate acestea, mecanismele de acțiune a alcoolului raportate atât cele pozitive, cât și cele negative au fost, adesea, deduse din datele epidemiologice și nu sunt mecanisme reale. Relevanța reală a inhibării anumitor enzime și a

oxidării lipoproteinelor este indirectă și adesea pusă la îndoială. Studii fundamentale capabile să definească mecanisme plauzibile de acțiune a alcoolului asupra PCV sunt bine venite.

3.1.11 Rolul modelului de consum a alcoholului

Modelul consumului de alcool (consumul regulat, zilnic) de alcool în cantități mici, în comparație cu un consum de alcool, mai rar decât o dată pe săptămână, dar cu un model de consum al unor cantități mari (consum excesiv – binge drinking) joacă un rol însemnat în relația cu riscul CV. Studiul experimental [84] sugerează că consumul de vin la mese oferă un efect maximal asupra sănătății, prin prevenirea dezvoltării leziunilor ateromatoase, în timp ce un model de consum excesiv (binge drinking) a fost asociat cu un risc mare pentru evenimente coronariene majore [49]. Pe de altă parte, consumul de alcool de 10-30 g/zi, timp de 3-4 zile pe săptămână, a fost asociat cu cel mai mic risc de accident vascular cerebral ischemic, în comparație cu absența sau alte cantități de alcool. Un aport regulat mic de alcool, mai multe zile pe săptămână sau chiar zilnic, este asociat cu rezultate mai favorabile, decât consumul ocazional (o dată sau de două ori pe săptămână). Subiecții care consumau, în principal, vin aveau cele mai scăzute niveluri de presiune sistolică, cei care beau, în cea mai mare parte, bere aveau cele mai scăzute presiuni diastolice, iar cei care preferau alcoolul tare au avut cele mai mari presiuni sistolice și diastolice. O băutură obișnuită regulată, posibil în timpul meselor, apare ca un comportament ideal, în timp ce consumul excesiv de alcool, ocazional, trebuie absolut evitat. Compendiul *Regimen Sanitatis Salernitani*, editat de *Arnoldo da Villanova,* la începutul secolului al XIII-lea, care conține recomandări pentru o viață sănătoasă, spune „...în timpul meselor bea vin fericit, puțin, dar de multe ori...' și ,...evitați să dăunați corpului – nu bea niciodată între mese..." [83].

3.1.12 BFGNA și alcoolul

Consumul moderat de alcool a redus probabilitatea de steatohepatită la subiecții cu obezitate morbidă. Studii efectuate pe o populație generală mare au arătat o asociere inversă între consumul de alcool [76] sau vin [18] și hiper-

transaminazemia inexplicabilă. În plus, un studiu transversal pe o populație generală a evidențiat o asociere inversă între consumul de alcool moderat și prezența steatozei hepatice, determinate ultrasonografic [27]. Aceste studii indică faptul că consumul de alcool, ușor până la moderat, poate avea un efect benefic asupra BFGNA. *Dunn și colab.* [18] au raportat o prevalență scăzută a valorilor ALAT ridicate la consumatorii moderați de vin și au sugerat că atât componentele alcoolice, cât și cele nealcoolice ale vinului sunt, eventual, asociate cu prevalența scăzută a SMet. Efectele protective hepatice ale consumului moderat de vin sunt susținute de alte studii [1,7,16]. Sunt necesare studii suplimentare pentru elucidarea mecanismelor, care stau la baza asocierii dintre ficatul gras și consumul de alcool, în special, în ceea ce privește consumul regulat de alcool în cantități mici.

Pe de altă parte, consumul excesiv de alcool cauzează leziuni hepatice alcoolice [9] și au fost indicate mecanismele moleculare ale ficatului gras alcoolic [93]. Prin urmare, efectul benefic al consumului de alcool asupra ficatului nu a fost suficient studiat, iar detaliile rămân neclare. Nu se cunoaște dacă cantitatea (tăria) și/sau frecvența consumurilor de alcool sunt responsabile de efectul benefic asupra BFGNA, deși s-a raportat asocierea dintre modelul de consum al alcoolului și progresia bolii cu alte boli asociate cu sindromul metabolic, cum ar fi DZT2 sau boală coronariană.

3.1.13 Alcoolul și diabetul zaharat

Expunerea pe termen lung la alcool este asociată cu o îmbunătățire a sensibilității la insulină. Un rol protector îl are consumul moderat, regulat al alcoolului împotriva dezvoltării diabetului și bolii coronariene la subiecții cu DZT2. Consumul moderat de alcool nu a fost semnificativ asociat cu fibroza hepatică (diagnosticată prin evaluarea elasticității hepatice) la pacienții cu DZT2. Consumul excesiv de alcool a fost asociat cu o prevalență crescută a co-morbidităților metabolice, în special, a hipertrigliceridemiei și apneei obstructive din timpul somnului, precum și a unui istoric de fumător și de depresie auto-raportată [68]. *Holst și colab.* sugerează că consumul de alcool, pe parcursul a 3-4 zile pe săptămână, este asociat cu cel mai scăzut risc de

diabet, chiar și după luarea în considerare a consumului mediu săptămânal de alcool [32]. Așadar, modelele de consum de alcool au fost asociate cu efectele benefice și dăunătoare asupra morbidității și mortalității bolilor coronariene. De asemenea, semnificația clinică a efectului alcoolului asupra sindromului metabolic necesită investigații suplimentare. Cu toate acestea, este clar că, în acest moment, nu există dovezi convingătoare ca profesioniștii din domeniul sănătății să recomande consumatorilor să înceapă consumul de alcool din motive medicale.

3.2 BOALA FICATULUI GRAS NON-ALCOOLIC CU ȘI FĂRĂ PREZENȚA SINDROMULUI METABOLIC – DOUĂ PATOLOGII DIFERITE: DA SAU NU? – DATE PROPRII [57]

Boala ficatului gras non-alcoolic este suspectată, în mod obișnuit, la pacienții cu sindrom metabolic, care prezintă niveluri crescute ale aminotransferazelor. Cu toate acestea, nu toți pacienții cu SMet vor dezvolta BFGNA și nu toți pacienții cu BFGNA vor avea SMet. Scopul studiului l-a constituit evaluarea diferențelor dintre pacienții cu BFGNA cu și fără diagnosticarea SMet. Studiul transversal a fost efectuat în rândul celor 167 de pacienți (vârsta medie: 49,62 ± 9,97 ani, intervalul de vârstă: 23-73, 85/167 – 50,9% femei), care au prezentat BFGNA. A fost folosit scorul de ultrasonografie drept criterii sugestive pentru diagnosticul BFGNA. Nivelul alanin-aminotransferazei (ALAT) > 30 U/L a fost definit ca valori crescute ale ALAT. Scorul BFGNA pentru fibroză a fost calculat separat pentru pacienții cu și fără fibroză avansată (≤ 1,455 pentru fibroză ≤ F2; ≥ 1,455 – fibroză> F2). BFGNA cu SMet a fost diagnosticat la 99/167 (60%) subiecți, în timp ce restul de 68/167 (40%) nu au îndeplinit criteriile pentru SMet. BFGNA cu valori crescute ale ALAT au fost detectate la 107 subiecți (70/99 – cu SM și 37/68 de pacienți fără SM). Analiza de regresie logistică a arătat că nivelul crescut al ALAT (p = 0,03, raportul de șanse (OR – odd ratio) – 2,02, 95% CI 1,06-3,85) și fibroză avansată (p = 0,001; OR – 3,14; 95% CI – 1,65-5,99) au fost independent asociate cu BFGNA cu prezența SMet. Pre-

zența diabetului zaharat și hiperglicemia în „a jeun" (p = 0,0003; OR 5,20; 95% CI 2,14 – 12,60) a fost un factor de predicție independent pentru fibroza mai mare de F2, la pacienții cu BFGNA și prezența SMet. Subiecții cu BFGNA, la care nu este prezent SMet, nu au prezentat acest tip de corelație. În cazul BFGNA cu SMet prezența dereglării nivelului glucozei în „a jeun" și diabetului zaharat sunt factori predictori ai fibrozei avansate, ce este necesar să fie luat în considerare la selectarea cazurilor pentru evaluarea examenului histologic.

3.3 OARE, STEATOHEPATITA INFLUENȚEAZA PROFILUL DE RISCURI PENTRU PATOLOGIA CARDIOVASCULARA ȘI DIABETUL ZAHARAT – DATE PROPRII [60]

Steatohepatita poate fi cauzată de abuzul de alcool, infecțiile virale, predispozițiile genetice și rezistența la insulină. BFGNA este legată de sindromul metabolic. Toate aceste condiții prezintă un risc ridicat de evenimente cardiovasculare și riscul de a dezvolta diabet zaharat de tip 2 (DZT2). Calcularea riscului de 10 ani de evenimente cardiovasculare și a riscului de 10 ani de dezvoltare a DZT2, la pacienții cu steatohepatită alcoolică și nealcoolică, a constituit scopul acestui studiu. A fost măsurat profilul de risc cardiovascular și DZT2, în 40 de cazuri, a BFGNA, 40 de cazuri de boli hepatice alcoolice și 20 de pacienți din grupul de control comparabile după vârstă și sex. Riscul de 10 ani de evenimente cardiovasculare a fost calculat în conformitate cu ecuația Framingham și scorul obținut din studiul PROCAM și din propunerea ATPIII. Riscul de 10 ani de dezvoltare a DZT2 – în conformitate cu ecuația QDScore diabet. Scorul de risc a fost clasificat, utilizându-se limite predefinite ca intermediare (≤ 20%) și ridicate (> 20%).

Probabilitatea de 10 ani de evenimente cardiovasculare a fost moderat crescută la pacienții BFGNA, comparativ cu grupul de control, conform testului Framingham (risc ridicat – 34% vs 17%, p = 0,0001, test chi-pătrat) și ATPIII (34% vs. 17%, p = 0,0001, testul chi-pătrat). Dimpotrivă, atunci când riscul a fost comparat între subiecții cu BFGNA și cazurile de boală hepatică alcoolică, a fost observat un risc crescut în conformitate cu scorul Framingham

în 34% vs 65% cazuri (p = 0,001, chi-squared test) respectiv la ATP III – în cazuri de 34% față de 50% (p = 0,001, test chi-pătrat). Nu au fost observate diferențe semnificative atunci când riscul a fost comparat conform ecuației PROCAM.

Riscului pentru DZT2, în conformitate cu QDScore, a fost crescută la pacienții cu BFGNA în comparație cu grupul de control (risc ridicat – 66% față de 40% cazuri, p = 0,0001, test chi-pătrat) și cu cazuri de boli hepatice alcoolice – 66% vs 50% (p = 0,014, test chi-pătrat). Așadar, pacienții cu BFGNA au riscul de evenimente cardiovasculare de 10 ani crescut și riscul de dezvoltare a DZT2 majorat, în comparație cu persoanele din grupul de control comparabile după vârstă și sex. Riscul de 10 ani al evenimentelor cardiovasculare a fost mai mare în cazurile de boală hepatică alcoolică, decât în cazul BFGNA.

3.4 CUM SUNT INFLUENTATE RISCURILE CARDIOVASCULARE DE CONSUMUL DE ALCOOL IN SMet? – DATE PROPRII [62]

Mai multe studii denotă că consumul moderat de alcool este asociat cu o reducere de 20-25% a mortalității totale, în comparație cu cei care nu consumă alcool. Această diminuare se datorează reducerii de 30-40% a mortalității pe contul patologiei coronariene. În schimb, consumul exagerat de alcool este asociat cu o creștere a mortalității totale, în principal, datorită unei creșteri a numărului de decese cauzate de accidente vasculare cerebrale hemoragice și cauzele non-cardiovasculare. Consumul redus de alcool este asociat cu un risc crescut de apariție a unor boli cardiovasculare. Scopul acestui studiu l-a constituit evaluarea riscurilor cardiovasculare, în funcție de cantitatea de alcool consumat la pacienții cu SMet. În studiu, au fost incluși 142 de pacienți cu SMet cu vârsta medie de 48,15 ± 10,5 ani (37-71 ani), 72% bărbați. Toți pacienții incluși în studiu au efectuat examinarea clinică și paraclinică. Participanții au îndeplinit un chestionar privind antecedentele personale și de familie, consumul de alcool, administrarea de medicamente, inclusiv medicația anti-hipertensivă. Nivelul consumului de alcool pentru

fiecare subiect a fost constat în baza chestionarelor: Behavioral Risk Facor Surveillance System (BRFSS) Questionar [8] şi chestionarul alimentar EPIC [74]. Întrebările de bază au fost: 1: „Beţi alcool cel puţin o dată pe săptămână? Da / Nu".2. „Dacă Da, cât de multe unităţi, în medie, pe săptămână? Apoi, se calculează numărul de unităţi administrate pe lună şi cantitatea de alcool consumată pe zi. O unitate de alcool este echivalentă cu 500 ml de bere, 150 ml de vin sau 50 ml de băuturi spirtoase (vodcă, coniac, whisky). Consumul de alcool a fost clasificat în trei niveluri: nivelul I – consumul minimal – <20 ml/zi, al II-lea nivel – 20-50 ml/ zi (consumul moderat) şi al III-lea nivel >50 ml/zi (consumul înalt). Antropometria a inclus măsurarea masei corporale şi a taliei. A fost calculat indicele masei corporale (IMC) după formula masa (kg) împărţită la talia la pătrat (cm2). Tensiunea arterială (sistolică (TAS) şi diastolică (TAD)) a fost măsurată de trei ori cu ajutorul unui sphygmomanometru standard. Hipertensiunea arterială (HTA) a fost definită ca TAS>140 mmHg şi/sau TAD>90 mmHg şi/sau administrarea medicamentelor antihipertensive. O probă de sânge venos (15-20 ml) a fost luată din braţul non-dominant în condiţii de post-alimentar. Biologic, au fost evaluate colesterolul total (CT), HDL şi LDL, raportul CT/HDL, trigliceridele, glicemia. Analizele au fost realizate cu ajutorul unui sistem automatizat, LDL a fost calculate folosind formula Friedewald [24,40]. Profilul riscului cardiovascular a fost măsurat, în fiecare dintre cele trei grupe de pacienţi, în funcţie de aportul de alcool raportat. Riscul de apariţie a evenimentelor coronariene, în următorii 10 ani, a fost calculat în conformitate cu ecuaţia Framingham [3,22]. Variabilele incluse în estimarea de risc au fost TAS,TAD, CT, HDL, LDL, raportul CT /HDL, trigliceride, glicemia. Scorul de risc a fost clasificat folosind cutoff predefinit ca intermediar (≤ 20%) şi mare (> 20%). Datele au fost prelucrate, folosind programul Epi Info 3.5.1. Toate datele au fost expuse ca media aritmetică cu deviaţia standard, unele variabile au fost expuse ca medie geometrică (MG) (rata CT/HDL, LDL, trigliceridele şi glicemia). Valoarea p mai mică de 0,05 a fost considerată statistic semnificativă.

3.4.1 Consumul de alcool

Mai mult de jumătate dintre pacienții incluși în studiu 53% (75/142) au avut nivelul mic al consumului de alcool (<20 ml/zi). La pacienții, care au consumat mai mult de 20ml/zi de alcool, media geometrică a consumului a fost de 71 ml/zi, din care 55% (37/ 67) au consumat mai mult de 50 ml/zi. Consumul de alcool diminuează odată cu vârsta, așadar, 60% dintre pacienții cu vârsta > 64 de ani consumă mai puțin de 20ml/zi, în comparație cu 8% – la vârsta de 30-34 de ani (Figura 3.1).

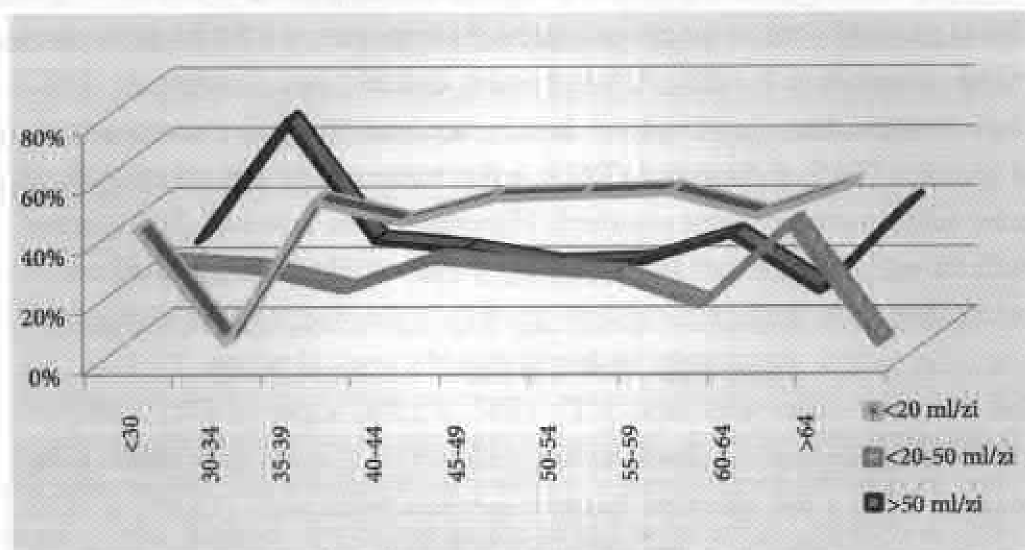


Figura 3.1. *Prevalența diferitelor niveluri de consum de alcool în funcție de vârstă*

Tabelul 3.1

Mediile ajustate la vârstă (IC 95%) ale factorilor de risc coronarian în dependență de nivelul consumului de alcool

	Nr.	Nivelul consumului de alcool		
		<20ml/zi	**20-50ml/zi**	**>50 ml/zi**
TAS*	5	132,4(127,2-137,7)	132,8(125,21-140,34)	135,0(125,6-144,4)
TAD*	5	87,9(83,5-92,4)	87,5(83,0-93,0)	87,9(83,45-92,35)

Colesterol total	42	5,14(4,90-5,38)	5,86(4,88-6,76)	6,078(5,64-6,52)
HDL	42	1,18(1,11-1,26)	1,04(0,96-1,12)	1,19(1,07-1,33)
CT/HDLa	42	4,28(3,97-4,59)	5,22(4,55-5,89)	4,87(3,88-5,86)
LDLa	42	3,57(2,82-4,32)	4,12((3,14-5,1)	4,44(3,36-5,52)
Trigliceridea	42	1,77(1,53-2,01)	1,73(1,25-2,21)	1,82(0,65-2,97)
Glicemiaa	42	5,11(4,69-5,54)	5,46(4,73-6,19)	4,91(4,6-5,22)
IMC	42	31,89 (19,7-46,9)	29,5 (17,0-50,1)	32,3 (21,6 - 45,5)

* – pacienții excluși – administrează medicația anti-hipertensivă, [a]– media geometrică, IC 95% – intervalul confidențial de 95%, TAS – tensiunea arterial sistolică, TAD – tensiunea arterială diastolică, HDL – lipoproteine cu densitate mare, CT/HDL – raportul colesterol total/ lipoproteine cu densitate mare, LDL lipoproteine cu densitate mică, IMC – indicele masei corporale

Printre consumatorii de alcool, MG a consumului, în dependență de vârstă, a constituit 48 (<30de ani), 87 (30-34 de ani), 78 (35-39 de ani), 53 (40-44 de ani), 106 (45-49 de ani), 55 (50-54 de ani), 60 (55-54 de ani), 53 (60-64 de ani) ml/zi.

3.4.2 Alcoolul și factorii de risc pentru patologia coronariană

Relațiile dintre nivelul consumului de alcool și factorii de risc coronarian sunt prezentate în figura 3.2. IMC, în medie, a fost mărit, ceea ce se explică prin faptul că, în studiu, au fost incluși pacienții cu sindrom metabolic, în același timp IMC avea o tendință de diminuare cu creșterea nivelului consumului de alcool (IMC – 31,89 vs 29,5kg/m2, la consum mic și moderat, respectiv, $p<0,05$). Pentru CT a fost depistată tendința de creștere semnificativă statistic, în funcție de nivelul consumului alcoolului (5,13mmol/l vs 6,07 mmol/l la nivelul mic și înalt respectiv, $p<0,001$). Nivelul HDL s-a diminuat și raportul CT/HDL s-a mărit la creșterea nivelului consumului până la

mediu ($p<0,05$). Nu au existat dovezi de o relaţie lineară între consumul de alcool şi TAS ($p=0,63$), TAD ($p= 0,9$), trigliceride ($p=0,9$) sau nivelului glicemiei în „à jeun" ($p=0,5$).

3.4.3 Alcoolul şi riscul de apariţie a evenimentelor cardiovasculare, în următorii 10 ani

Creşterea riscurilor dezvoltării patologiei coronariene în următorii 10 ani, a fost observată în cazul consumului exagerat de alcool (>50ml/zi) (Figura 3.2). Riscul mediu de apariţie a evenimentelor cardiovasculare, în următorii 10 ani, pentru fiecare nivel al consumului de alcool, a fost de 10,53% – la consumul de alcool <20 ml/zi; 12,13% – la consumul de alcool 20-50 ml/zi de alcool şi 13,59% în cazul consumului înalt (alcool >50ml/zi). Prevalenţa pacienţilor la care riscurile de apariţie a evenimentelor cardiovasculare, în următorii 10 ani, sunt în quartila maximală, creşte cu majorarea nivelului consumului de alcool (Figura 3.3). Cea mai mare creştere se observă la nivelul de consum mic şi moderat. Dintre persoanele care aveau riscurile de apariţie a evenimentelor cardiovasculare, în următorii 10 ani, poziţionate în quartila maximală, proporţia subiecţilor, care consumau alcool <20 ml/zi era de numai18,6%, la restul persoanelor (81,4%) consumul era mai mare de 20ml/zi. Dintre persoanele care au consumat alcool, media geometrică a cantităţii de alcool consumat, se majorează cu creşterea riscurilor de apariţie a evenimentelor cardiovasculare, în următorii 10 ani, de la 55 ml/zi în quartila minimală până la 69 ml/zi în quartila maximală. Riscul major (>20%) al dezvoltării evenimentelor cardiovasculare, în următorii 10 ani, în conformitate cu ecuaţia Framingham, a fost depistat la 24% dintre persoanele care au consumat mai mult de 50 ml/zi de alcool la 7% – cu nivelul mic al consumului de alcool şi numai 7% – la cei care aveau consumul moderat de alcool ($p < 0,001$).

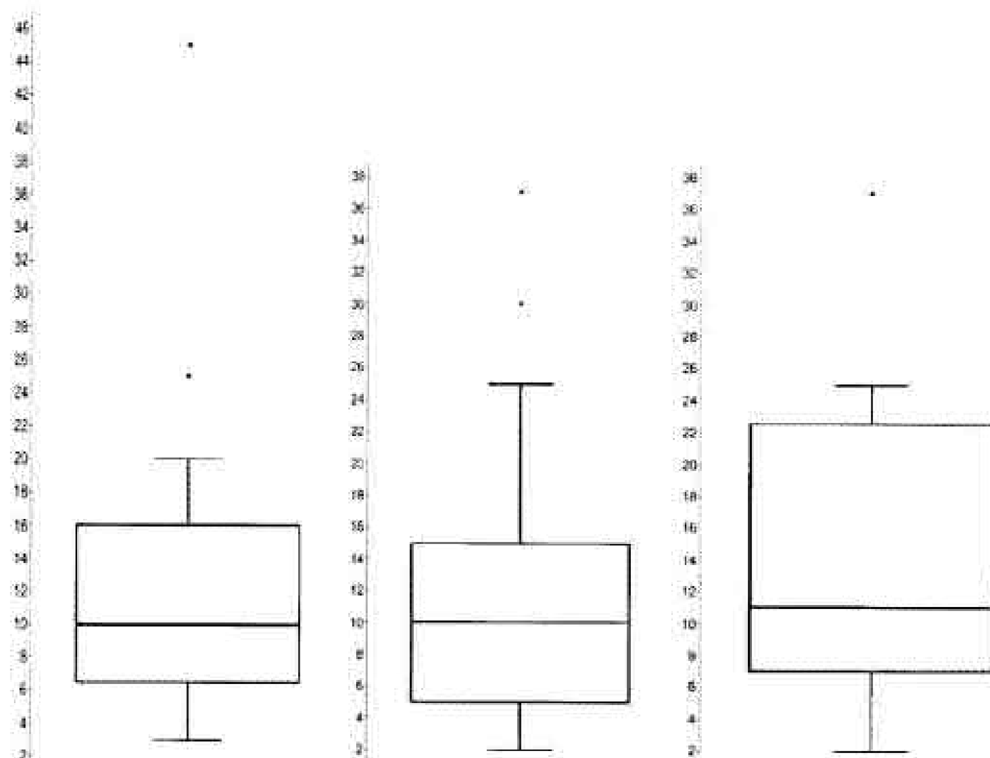


Figura 3.2. *Distribuţia riscului de dezvoltare a patologiei coronariene în următorii 10 ani în dependenţă de nivelul consumului de alcool*

Notă: prima boxă consumul mic, a doua – moderat, a treiea – exagerat, linia din mijloc reprezintă media, boxa se extinde la persentilii 25 până la persentilii 75 ai probabilităţii predictive a riscurilor dezvoltării patologie coronariene în următorii 10 ani

3.4.4 Alcoolul şi hipertensiunea

Dintre subiecţii hipertensivi, care nu administrau medicaţia anti-hipertensivă 45% (15 din 33) erau „non-drinker", din cei care foloseau medicamente – aproape jumătate 49% (36 din 74) consumau mai puţin de 20 ml/zi alcool. O proporţie mai mare (54,5%) a fost raportată ca „non-drinker" la cei cu tensiunea arterială normală. Consumul mediu de alcool la cei hipertensivi, care îşi administrau tratament, era de (media geometrică) 8,7ml/zi, dar la cei care nu-şi administrau medicaţia – de 11,2 ml/zi şi la cei normo-

tensivi – 10,7ml/zi. Prevalenţa hipertensiunii nu a fost influenţată de nivelul consumului de alcool, aşadar, la nivelul mic a constituit 68% (51/75), în cazul consumului moderat – 70% (21 din 30) şi la cantitatea de alcool >50 ml/zi – 68% (25 din 37) (Figura 3.3).

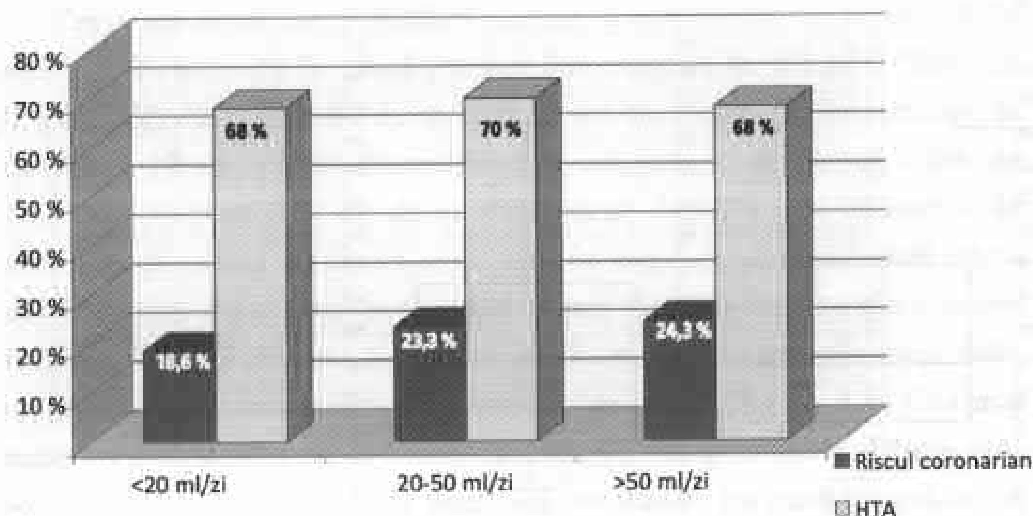


Figura 3.3. *Prevalenţa pacienţilor cu riscului de dezvoltare a patologiei coronariene şi hipertensiunii în următorii 10 ani din quartila maximală în dependenţă de nivelul consumului de alcool*

Acest studiu descrie relaţia dintre nivelul consumului de alcool şi factorii de risc metabolici ai dezvoltării patologiei coronariene la pacienţii cu SMet. În urma analizei, s-a observat o relaţie direct proporţională între nivelul consumului de alcool şi scorul predictiv al dezvoltării patologiei coronariene, în următorii 10 ani, efectul agresiv al alcoolului fiind dependent de doză, exceptând efectul maxim în cantitatea de >50 ml/zi. Prevalenţa hipertensiunii arteriale nu a fost influenţată semnificativ de nivelul consumului de alcool.

Pacienţii clasificaţi ca „non-drinkers" i-au inclus pe cei care s-au abţinut de la consumul de alcool de-a lungul vieţii, foşti consumatori şi consumatori ocazionali (mai puţin de 20 ml/zi). Majoritatea pacienţilor incluşi în

studiu au fost „non-drinkers" (53%), cei care consumau mai mult de 50 ml/zi au constituit 26% (37 din 142). Alte studii arată o proporție mai mică a persoanelor care consumă o cantitate mică de alcool, în studiul englez [20] numai 33% dintre participanți, în studiul din Scoția [82] – 38%, în studiul italian [64] – 12%, dar aceste studii se referă la populația generală, precum noi evaluăm pacienții cu SMet.

Modificările antiaterogene ale lipoproteidelor reprezintă una din cele mai importante motive ce explică rolul cardioprotector al alcoolului. La populația adultă, este bine cunoscut efectul dependent de doză între nivelul HDL și alcool. *Schäfer C și al.* sugerează că alcoolul influențează nu numai creșterea nivelului HDL, dar și induce modificări calitative ale HDL, prin îmbogățirea HDL cu fosfolipide, provocând reducerea răspunsului inflamator din cadrul aterogenezei [71]. Raportat la nivelul colesterolului total și LDL, unele studii relevă diminuarea semnificativă a nivelului CT și LDL la creșterea consumului de alcool [89], iar alte studii [47] nu observă aceste asocieri. Raportul CT/HDL diminuează creșterea nivelului de consum de alcool [52]. În lotul nostru de pacienți, nu au fost observate aceste corelații invers proporționale privind influența consumului de alcool asupra nivelului lipidelor, ce poate fi explicat prin faptul că au fost evaluați pacienții care, deja, aveau o patologie, aceasta fiind SMet.

Proporția persoanelor ce consumă <20 ml/zi de alcool, dintre cei care au risc înalt de dezvoltare, în următorii 10 ani, a patologiei coronariene (quartila maximală – riscul mai mare de 15%) este de 47% (14 din 30), în comparație cu cei ce au risc mic (quartila minimală – risc mai mic de 5%) – 55,5% (25 din 45). O creștere a riscurilor coronariene se observă în cazul consumului de 20-50ml/zi de alcool, în comparație cu cei care au un nivel mic al consumului de alcool.

La persoanele cărora nu li s-a administrat tratament antihipertensiv, s-a observat diminuarea nivelului TAS și TAD, în caz de consum de 20-50ml/zi de alcool, dar la cei ce consumă mai mult de 50 ml/zi de alcool a urmat creșterea nivelurilor studiate. Prevalența hipertensiunii arteriale

nu a fost influenţată de consumul de alcool. *Moreira şi colab.* arată asocierea nonlineară dintre alcool şi presiunea arterială şi prevalenţa hipertensiunii (94). Subiecţii hipertensivi, care sunt trataţi, consumă aceeaşi cantitate de alcool ca şi cei care nu sunt trataţi, aşadar, reducerea consumului de alcool poate fi favorabilă pentru diminuarea nivelului hipertensiunii. În consecinţă, consumul moderat de alcool, la pacienţii cu SMet, este asociat cu creşterea riscului de dezvoltare a patologiei coronariene, în următorii 10 ani, prin creşterea CT şi diminuarea HDL dependente de nivelul consumului de alcool. Nivelul optimal al consumului de alcool, care ia în considerare toate evidenţele relevante ale riscurilor şi beneficiilor alcoolului, reducând riscurile cardiovasculare, este mai mic de 20 ml/zi.

3.5 CUM CONSUMUL DE ALCOOL INFLUENŢEAZĂ PROFILUL DE RISC CARDIOVASCULAR ÎN STEATOHEPATITĂ? – DATE PROPRII [59]

Consumul moderat de alcool este asociat cu reducerea riscului de boală coronariană, excesul de alcool consumat creşte mortalitatea datorată accidentului vascular cerebral hemoragic. Consumul redus de alcool este asociat cu un risc crescut de apariţie a unor boli cardiovasculare. Am examinat relaţia dintre consumul de alcool raportat şi riscul de evenimente cardiovasculare, în următorii 10 ani, la pacienţii cu steatohepatită. O sută de pacienţi cu steatohepatită, cu vârsta între 30-71 de ani, au fost supuşi screeningului pentru factorii de risc ai PCV. Am evaluat IMC, CT, HDL şi ALAT. Profilul de risc cardiovascular s-a măsurat în fiecare dintre cele trei grupe de pacienţi, în funcţie de consum de alcool raportat: <20 ml/zi (consum redus de alcool), 20-50 ml/zi (consum moderat de alcool) şi > 50 ml/zi (consum înalt de alcool). Riscul de 10 ani de evenimente cardiovasculare a fost calculat conform ecuaţiei Framingham. Scorul de risc a fost clasificat folosind limite predefinite ca intermediare (≤ 20%) şi ridicate (> 20%). Creşterea consumului de alcool nu a fost asociată cu diferenţe semnificative statistic în IMC (consum redus, moderat, ridicat de alcool – 32,75 ± 5,83 vs 32,34 ± 6,94

vs 31,91 ± 5,67 kg/m2; p> 0, 01; respectiv), CT (5,35 ± 1,23 vs 5,47 ± 1,18 vs 6,02 ± 1,30 mmol/L; p> 0,01; respectiv), HDL (1,16 ± 0,18 vs 1,12 ± 0,22 vs 1,14 ± 0,22 mmol/L; p> 0,01; respectiv) și ALAT (55,71 ± 35,51 vs 56,92 ± 33,86 vs 51,14 ± 27,16 U/L; p> 0,01; respectiv). Riscurile medii de evenimente cardiovasculare, în următorii 10 ani, din fiecare categorie de consumatori de alcool, au fost 12,9% (alcool <20ml/zi), 11,9% (alcool 20-50ml/zi), 13,8% (alcool >50ml/zi). Probabilitatea apariției evenimentelor cardiovasculare, în următorii 10 ani, a fost mai mare în cazul consumului de >50ml/zi de alcool, comparativ cu consumul redus și moderat de alcool, conform testului Framingham (risc ridicat – 24% (consum înalt) vs 12% (consum redus) vs 7% (consum moderat), p = 0,0001, test chi-pătrat). Așadar, pacienții cu steatohepatite, care aveau consumul scăzut și ridicat de alcool prezentau creșterea riscului de evenimente cardiovasculare, în următorii 10 ani, în comparație cu cei cu consum moderat de alcool.

3.6 FACTORII DE RISC PENTRU PCV LA PACIENȚII CU BFGNA

3.6.1 Disfuncția adipocitelor

Dezechilibrul energetic duce la un nivel crescut de glucoză și TG în sânge, cauzând hipertrofia și hiperplazia adipocitară și procese inflamatorii în țesutul adipos. În prezența hiperplaziei și hipertrofiei, este dereglată capacitatea de absorbție a nutrienților excesivi, astfel, adipocitele nu pot depozita TG și glucoza, ceea ce duce la disfuncția adipocitară [5,33]. Disfuncția adipocitară este reprezentată prin inflamație locală, caracterizată prin infiltrarea cu celule inflamatoare și nivel crescut de citokine proinflamatorii, care, la rândul lor, activează alte cascade inflamatorii [30,34,43].

3.6.2 Adipokinele

Adipokinele sunt proteine bioactive secretate de către țesutul adipos. Producția dezechilibrată a adipokinelor participă în patogeneza co-morbidităților asociate cu obezitate (dereglări ale metabolismului lipidic și gluci-

dic, tulburări de sațietate, creșterea inflamației, tulburări ale hemostazei și angiogenezei, creșterea presiunii sanguine) și funcției cardiovasculare. Leptina și adiponectina reprezintă cele mai funcționale și proeminente adipokine ce modulează rezistența la insulină, inflamația și stresul oxidativ.

Leptina reprezintă un factor al sațietății, predominant sintetizat în adipocite, fiind un instrument al reglării apetitului și a metabolismului de la nivelul hipotalamusului. Teoretic, funcția leptinei este de a scădea apetitul, în caz de supraponderabilitate, și a crește cheltuielile energetice.

Adiponectina este un hormon specific țesutului adipos cu proprietăți aniinflamatoare și insulino-sensibilizante, la fel, fiind ca factor de protecție împotriva obezității și patologiilor asociate. Nivelurile înalte ale adiponectinei (în special, forma adiponectinei cu greutate moleculară înaltă) au fost asociate cu valori scăzute ale PCR, valori diminuate ale grosimii intimei-media a carotidelor și sensibilitate adecvată la insulină. Cel mai promițător fapt este că nivelul adiponectinei poate fi modificat prin simple schimbări ale modului de viață și utilizat ca biomarker ale sensibilității la insulină și/sau ca factor de risc cardiovascular

3.6.3 Disfuncția mitocondrială și stresul oxidativ

Excesul nutritiv, ce produce disfuncția adipocitară, și stresul RE poate duce la disfuncția mitocondrială și stresul oxidativ (SO). Surplusul de nutrienți provoacă o hiperactivitate mitocondrială. SO apare atunci când formarea speciilor de oxigen reactiv nu mai poate fi controlată prin reacții compensatorii ale rețelei antioxidante endogene. SO pare a juca un rol important în metabolismul colesterolului, LDL oxidat este toxic pentru endoteliul vaselor, iar HDL se comportă ca un antioxidant.

3.7 BIOMARKERII CE CONTRIBUIE LA DEZVOLTAREA PCV LA PACIENȚII CU BFGNA

Pe lângă faptul că SMet însuși conferă un risc dublu de mortalitate CV, există încă dovezi, care asociază BFGNA cu creșterea riscului morbidității CV, mai mult decât cele legate cu criteriile SMet. BFGNA, în sine, contribuie la aterogeneza accelerată. Un număr de biomarkeri noi, ce contribuie la dezvoltarea PCV la pacienții cu BFGNA, acum fac obiectul disputei active a experților din domeniu [25].

3.7.1 Gama-glutamiltransferaza

Gama-glutamiltransferaza (GGT) este enzima responsabilă pentru catabolismul extracelular al glutationului, principalul antioxidant tiolic din celulele mamiferelor. GGT este situat pe membranele celulelor cu activitate secretorie sau absorbtivă ridicată, cum ar fi ficatul, rinichii, pancreasul, intestinul, inima, creierul și prostata [26]. GGT a fost investigată și adoptată ca un test funcțional hepatic sau enzima hepatică, în anii 60-70 ai secolului trecut. Primele studii clinice au relevat o prevalență ridicată a hipergama-glutamiltransferazei la pacienții cu cancer hepatic primar sau secundar. Activitatea serică a GGT este afectată de factorii genetici și de mediu [91]. GGT este un test enzimatic al funcției hepatice de generația a doua, care, inițial, a fost folosit ca marker sensibil al inflamației hepatice, dar cele mai mari valori se înregistrează în sindromul colestatic [90].

Modificările concentrației GGT au fost raportate, într-o mare varietate de condiții clinice, inclusiv patologia pancreatică, infarctul miocardic, insuficiența renală, bolile pulmonare obstructive cronice, diabetul zaharat și alcoolismul [19,41,67]. Modificări ale concentrațiilor serice ale GGT sunt, de asemenea, găsite la pacienții, cărora li se administrează medicamente, ca fenitoina și barbituricele, precum și la persoanele cu aport crescut de carne [42].

Pe lângă utilizarea diagnostică, nivelul GGT serice are o semnificație epidemiologică substanțială. Este cunoscut faptul că nivelul GGT crește, inde-

pendent de consumul de alcool, cu vârsta și alte condiții patologice, cum ar fi diabetul zaharat [35], obezitatea [36] și insuficiența cardiacă congestivă. Diferite studii arată o asociere pozitivă între nivelul de GGT serică și: 1) IMC, consumul de alcool, fumatul; 2) nivelul lipoproteinelor totale și HDL, colesterolului seric, acidului uric, trigliceridelor serice; 3) frecvența bătăilor cardiace, nivelului tensiunii arteriale sistolice și diastolice, administrarea medicamentelor antihipertensive, prezența patologiei cardiace de natură ischemică preexistentă, a diabetului zaharat, utilizarea contraceptivelor orale și menopauza (femeile gravide au valori mai mici ai GGT) [70].

Numeroase studii epidemiologice [2,6] au semnalat o incidență crescută a PCV la pacienții cu BFGNA, în comparație cu populația generală. Unele dintre aceste studii au arătat o asociere semnificativă între creșterea nivelului gama-glutamiltransferazei (GGT) și mortalitatea CV (durata medie de urmărire a fost de 12 ani), după ce au fost înlăturați factorii de risc tipici cardiovasculari și ajustat IMC. *Fraser A et al.* [23], în meta-analiză ce a conținut 10 studii, a confirmat existența unei legături independente dintre nivelul crescut de GGT și evenimentele CV nefavorabile. Gamaglutamiltransferaza are un rol în dezvoltarea stresului oxidativ, este exprimată în plăcile aterosclerotice, de asemenea, fiind asociată cu componentele SMet.

Mecanismele, prin care creșterea GGT este legată de steatoză hepatică, nu au fost determinate. *Ortega și colab.* [54], consideră că grăsimea din ficat ar putea provoca alterarea hepatocitelor, care ar stimula sinteza de GGT. Alternativ, excesul de grăsime în ficat ar putea spori stresul oxidativ, ceea ce duce la excesul de glutation, cu o creștere compensatorie a sintezei GGT. O hiperproducție a GGT ar putea fi secundară unei inflamații hepatice blânde induse de steatoza hepatică.

Există dovezi că ficatul, care este principala sursă de GGT serică, reprezintă un organ-cheie în dezvoltarea SMet. Relațiile dintre GGT serică, obezitate și alte tulburări metabolice, cum ar fi tulburarea nivelului glicemiei, hipertrigliceridemia și diminuarea nivelului HDL colesterolului, permit folosirea nivelului crescut al GGT, ca predictor al dezvoltării SMet și DZT2. O altă

asociere importantă între GGT şi SMet este constatarea că nivelul crescut de GGT se întâlneşte la persoanele obeze, în special cei cu obezitate abdominală. Legătura dintre GGT și SMet se extinde la o asociere între nivelurile ridicate ale GGT, în cazul hipertensiunii arteriale. Astfel, se pare că toate componentele principale ale sindromului metabolic sunt legate de creșteri ale GGT serice.

Nivelul GGT serice are un impact prognostic asupra evenimentelor fatale în formele cronice ale bolii coronariene, insuficienţă cardiacă congestivă și accidente vasculare cerebrale ischemice sau hemoragice. S-a dovedit că acest lucru este adevărat pentru ambele sexe, cu o relație clară doză-răspuns și cu o semnificație puternică de prognostic pentru GGT, mai ales, la persoanele tinere. Deși mecanismul, care stă la baza asocierii de mai sus, rămâne, în mare parte, necunoscut, nivelul GGT serice poate fi asociat cu aceste condiţii patologice printr-un mecanism legat de stresul oxidativ. Studii experimentale au arătat că GGT joacă un rol important în sistemele antioxidante de apărare la nivel celular [36]. În plus, nivelul fierului hemic din alimente este asociat pozitiv cu concentrațiile plasmatice ale GGT, întrucât nivelul antioxidanţilor din alimente, mai ales vitamina C și beta-caroten, este invers asociat cu nivelul GGT serice [42].

Gama-glutamiltransferaza ar putea avea un rol în patogeneza aterosclerozei. Activitatea GGT a fost detectată în plăci ateromatoase ale arterelor carotide şi coronariene și s-a demonstrat că hidroliza glutationului de către GGT poate declanşa oxidarea catalizată de fier al LDL, precum și producerea de specii reactive de oxigen. Aceste evenimente joacă un rol central în evoluția aterosclerozei – formării fibrozei în placă, apoptoza elementelor celulare ale leziunii, erodarea şi ruptura plăcii, creşterea agregării plachetare şi apariţia trombozei [55]. Rolul posibil al GGT în progresia aterosclerozei sugerează că valoarea sa predictivă este cel puțin parțial independentă de consumul de alcool auto-raportat. Pe de altă parte, a fost confirmată ipoteza că consumul de alcool are un efect protector împotriva infarctului miocardic [94].

Cu toate acestea, disponibilitatea largă și costurile mici ale screening-ului permit identificarea nivelului crescut al GGT la persoanele sănătoase, ceea ce

ar trebui să alerteze medicul de a studia acești pacienți în mai multe detalii, cu scopul de a preveni evenimente cardiovasculare nedorite și consecințele lor în viitor [48].

Așadar, studiile epidemiologice arată că GGT este un marker adecvat al bolii ficatului gras, în cazul în care factorii cunoscuți, care provoacă o creștere a GGT, au fost excluși (de exemplu, consumul de alcool, hepatita de etiologie virală tip B și C). Cu toate acestea, nivelul GGT, în limita maximă de referință, a fost dovedit a fi un biomarker independent puternic pentru SMet, care este asociat cu o cascadă de anomalii în sistemul redox al tiolului. GGT este, de asemenea, un marker independent de risc pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare. Acesta a fost corelat pozitiv cu vârsta, sexul, nivelul trigliceridelor, tensiunii arteriale, indicele de masă corporală, LDL, nivelul glicemiei în „à jeun", ingestia de etanol și fumatul, provocând creșterea riscului cardiovascular. Studii academice suplimentare vor trebui efectuate pentru evaluarea importanței globale a GGT, ca factor de risc pentru prezicerea dezvoltării SMet și a PCV [56].

3.7.1.1 Cum influențează creșterea activității gamma-glutamil-transferase asupra riscului cardiovascular la pacienții cu steatoza hepatică – date proprii [61]

GGT este un marker al consumului de alcool, dar poate reflecta și stresul oxidativ și BFGNA. Câteva studii epidemiologice recente au găsit asociații pozitive de GGT cu evenimentele cardiovasculare incidente. Scopul acestui studiu rezidă în investigarea asocierii activității GGT crescute cu riscul de 10 ani de evenimente cardiovasculare la pacienții cu steatoză hepatică non-alcoolică. O sută de pacienți (vârsta medie: 48,15 ± 10,5 ani, 72% bărbați), care au prezentat steatoză hepatică, au fost incluși în studiu. Riscul de 10 ani de evenimente cardiovasculare a fost calculat conform ecuației Framingham. Scorul de risc a fost clasificat folosind limite predefinite ca intermediare (≤ 20%) și ridicate (> 20%). GGT a fost împărțit în quartile dependente de vârstă și sex, pentru a evalua asocierea GGT cu factori de risc CVD și covariantele clinice, incluzând vârsta, sexul, tensiunea arterială sistolică și diastolică, nivelul colesterolului LDL și HDL, trigliceridelor serice, prezența diabetului, IMC, statu-

tul de fumat și consumul de alcool. Au fost folosite modele de regresie a Cox proporțional cu riscuri multiple ajustate pentru a evalua efectul GGT asupra factorilor de risc pentru PCV. Participanții care prezentau nivelul GGT mai mare de 75 U/L (quartila maximală) au fost mai în vârstă, au avut un IMC mai mare și au fost mai predispuși la hipertensiune arterială, diabet zaharat, consum de alcool mai mare de 50 ml/zi, prezentau nivelul crescut al lipidelor și enzimelor hepatice (ALAT, ASAT), comparativ cu cei din quartila minimală (GGT mai mică de 36 U/L) ($p<0,001$). După ajustarea pentru factorii de risc CV cunoscuți, rata de probabilitate (odd ratio) a evenimentelor cardiovasculare, în următorii 10 ani, la pacienții din quartila minimală (GGT mai mică de 36 U/L), în comparație cu cei din quartila a treia (nivelul GGT de la 51 la 75 U/L) a fost de 3,17 (interval confidențial 95% – 1,68–10,97), dar la cei din quartile maximale (GGT mai mare de 75U/L) – de 4,69 (interval confidențial 95% – 1,16-15,9). La pacienții cu valori crescute ale GGT (bărbați > 50 U/L, femei> 40U/L), comparativ cu cei cu valori normale ale GGT s-a constatat un risc ridicat de dezvoltare a evenimentelor cardiovasculare, în următorii 10 ani, calculat după ecuația Framingham, la 24% vs 16% dintre participanți ($p<0,001$). Așadar, activitatea crescută a GGT influențează profilul de risc cardiovascular la pacienții cu steatoză hepatică. Măsurarea activității GGT poate fi utilă în estimarea riscului cardiovascular la acest grup de pacienți.

3.7.2 Alaninaminotransferaza

Corelația dintre nivelul crescut al alaninaminotransferazei (ALAT) și GGT cu PCV poate reflecta asocierea lor semnificativă cu rezistența la insulină. Volumul grăsimilor din ficat a fost mai mult asociat cu creșterea nivelului ALAT, decât a GGT. Astfel, s-a relevat că pacienții cu sindrom citolitic, în special cu titrele elevate a ALAT, prezintă riscuri pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale și DZT2. În studiul Hoorn, *Schindheml și colab.* au raportat că elevarea nivelului ALAT la populația generală crește semnificativ riscul de dezvoltare a patologiei coronariene în următorii 10 ani [72]. În același timp, creșterea ALAT reprezintă un factor predictor pentru moarte din cauza CV, în următorii 10 ani, independent de factorii de risc tradiționali, cum sunt hipertensiunea arterială sistolică, IMC, LDL și hemoglobina glicozilată [6,73].

Pe de altă parte, dezvoltarea BFGNA se asociază cu disfuncţia endotelială, o reactivitate vasculară patologică, îngroşarea intimei vasculare şi formarea plăcilor ateromatoase pe carotide [46,77].

3.7.3 Bilirubina serică

Bilirubina serică, produsul final al catabolismului hemului, are efecte antioxidante şi citoprotectoare puternice. La nivel molecular, bilirubina captează radicalii peroxil, hidroxil şi speciile reactive de oxigen şi previne oxidarea lipidelor intracelulare. Mai multe dovezi clinice susţin efectele citoprotectoare benefice ale bilirubinei. Hiperbilirubinemia este invers asociată cu rezistenţa la insulină, diabetul zaharat, riscuri pentru PCV, inclusiv boala coronariană, accidente vasculare cerebrale şi boala vasculară periferică. Prin urmare, se poate presupune că bilirubina serică crescută poate reduce stresul oxidativ, inflamaţia şi riscul de dezvoltare a BFGNA. Cu toate acestea, au fost efectuate doar câteva studii privind asocierea nivelului seric al bilirubinei cu BFGNA [38].

3.7.3.1 Influenţa nivelului bilirubinei serice asupra riscului pentru evenimente cardiovasculare la pacienţii cu BFGNA – date proprii [80]

BFGNA este asociată cu un risc semnificativ crescut pentru evenimente cardiovasculare; mecanismele exacte, care stau la baza acestor asociaţii, au fost doar parţial elucidate. Bilirubina este considerată ca fiind unul dintre cei mai puternici antioxidanţi endogeni. Studiile recente sugerează că nivelurile ridicate de bilirubină serică sunt asociate cu un risc mai scăzut al PCV. Scopul studiului l-a constituit evaluarea asocierii nivelului bilirubinei totale cu riscul de 10 ani de evenimente cardiovasculare la pacienţii cu BFGNA. Noi am evaluat 203 pacienţi (vârsta medie: 49,82 ± 10,3 ani, 109/203 – 53,7% femei), care au prezentat BFGNA. Riscul de 10 ani de evenimente cardiovasculare a fost calculat conform ecuaţiei Framingham. Scorul de risc a fost clasificat utilizând limite predefinite ca intermediare (≤20%) şi ridicate (>20%). Concentraţia totală şi directă a bilirubinei a fost împărţită în quartile dependente de vârstă şi sex pentru a evalua asocierea concentraţiei bilirubinei cu factorii de risc pentru PCV. Am folosit modele

de regresie cu Cox proporțional cu riscuri multiple ajustate pentru a evalua efectul nivelului total al bilirubinei serice asupra factorilor de risc pentru PCV. Participanții, care aveau nivelul total al bilirubinei serice mai mare de 18 mmoli/l (quartila maximală), au fost mai tineri (p<0,001) și au prezentat nivelul enzimelor hepatice mai crescute (ALAT, ASAT), în comparație cu cei cu nivelul bilirubinei mai mic de 10 mmoli/l (quartila minimală). Compararea indicilor lipidogramei, prezenței hipertensiunii arteriale și diabetului zaharat sau IMC majorat (p>0,05) nu a arătat diferențe semnificative, din punct de vedere statistic, între pacienții din quartila maximală și minimală. Proporția pacienților cu riscul înalt, privind probabilitatea apariției evenimentelor cardiovasculare, în următorii 10 ani, a fost similară la pacienții cu nivel total de bilirubină serică ≤10mmol/l, comparativ cu cei cu nivel total de bilirubină plasmatică mai mare de 18 mmoli/l, conform ecuației Framingham (risc ridicat – 8,7% vs 8,0%, p>0,05). După ajustarea pentru factorii de risc pentru PCV cunoscuți, rata de probabilitate (odd ratio) a evenimentelor cardiovasculare, în următorii 10 ani, la pacienții din quartila minimală (bilirubina totală ≤10mmol/l), în comparație cu cei din quartila maximală (bilirubina totală >18mmol/l) a fost de 3,45 (intervalul confidențial 95% – 1,12-10,7). Așadar, participanții cu nivelul ridicat al bilirubinei au fost mai tineri (p<0,001), au avut enzime hepatice crescute (p<0,001). Nivelul scăzut al bilirubinei totale din ser (bilirubina totală ≤10mmol/l) a influențat profilul de risc cardiovascular pentru pacientul cu BFGNA.

3.7.4 Acidul uric

Leonardo și colab. au stabilit o asociere între BFGNA și nivelul seric al acidului uric (AU), într-un mic studiu de caz-control al pacienților italieni cu BFGNA diagnosticat ultrasonografic [45]. La subiecții cu hiperuricemie, riscul de dezvoltare a BFGNA este mai înalt, comparativ cu cei cu nivelul AU normal. S-a observat o relație lineară de reacție-doză între AU și BFGNA: la creșterea de fiecare miligram al AU, crește riscul pentru apariția BFGNA cu 21%. În plus, la pacienții cu boală arterială coronariană cunoscută, hiperuricemia a fost raportată ca un predictor puternic al mortalității la pacienții supraponderali sau obezi, la care steatoza hepatică a fost extrem de răspândită [46].

3.7.5 Hemoglobina

Există dovezi, potrivit cărora hemoglobina (Hb) poate fi considerată marker al patologiilor asociate cu hiperglicemia, stresul oxidativ, hipertensiunea arterială, insulino-rezistenţa, obezitatea şi diabetul. Mecanismul exact, prin care Hb crescută poate duce la un risc mai înalt al BFGNA, este tratat în următorul capitol.

3.8 MANAGEMENTUL FACTORILOR DE RISC CV LA PACIENŢII CU BFGNA

La pacienţii cu SHNA, trebuie să fie abordate agresiv două aspecte metabolice. Primul este controlul glicemiei. Unele dovezi recente au demonstrat că controlul glicemic adecvat este extrem de important pentru îmbunătăţirea funcţiei vasomotorii endoteliale la pacienţii obezi, cu SMet. Al doilea aspect metabolic este controlul colesterolului şi al trigliceridelor, care prin adoptarea unui regim alimentar adecvat, practicarea exerciţiilor fizice şi medicaţia cu statine, poate ajuta la stabilizarea şi reversibilitatea steatozei hepatice. Deşi potenţialul hepatotoxic al agenţilor hipolipimianţi este mai puţin pronunţat decât se credea anterior, totuşi, scăderea rapidă a nivelului de lipide este adesea problematică.

Statinele sunt printre cele mai frecvent prescrise medicamente în ţările dezvoltate, iar rezultatele studiilor clinice sub acest aspect au arătat că statinele reduc mortalitatea cauzată de patologia arterelor coronariene şi scad efectiv incidenţa infarctului miocardic, accidentelor vasculare cerebrale şi maladiilor vasculare periferice. Deşi leziunile hepatice semnificative, provocate de statine, au fost evidenţiate extrem de rar, creşterea asimptomatică a transaminazelor se poate atesta la pacienţii cărora li se administrează statine. Din cauza acestui fenomen, şi datorită informaţiilor care se conţin în descrierea medicamentului de pe ambalaj, hepatotoxicitatea potenţială a statinelor a devenit o sursă de îngrijorare pentru societatea medicală. Într-o meta-analiză, care a evaluat 49275 de pacienţi, ce au participat în cadrul a 13 studii placebo controlate mari, tratamentele cu statine cu doze mici şi moderate nu s-au asociat cu creşterea enzimelor hepatice, comparativ cu placebo [15]. Această incidenţă com-

parabilă a enzimelor ridicate, la pacienţii trataţi cu statine şi la cei medicaţi cu placebo, poate fi explicată prin faptul că pacienţii cu hiperlipidemii pot avea fluctuaţii spontane al transaminazelor independent de administrarea statinelor [12,88]. Mecanismul prin care statinele cauzează creşterea asimptomatică a aminotransferazelor este încă necunoscut. Se prezumă doar că elevarea aminotransferazelor ar fi cauzată de diminuarea nivelului lipidelor, dar nu de efectul frontal al statinelor. Această explicaţie pare a fi plauzibilă, deoarece elevarea asimptomatică a aminotransferazelor apare la toţi agenţii hipolipemianţi, inclusiv la Enzetimib, care nu dezvoltă un efect direct asupra sintezei de colesterol hepatic sau asupra excreţiei de acizi biliari.

Studiile care examinează siguranţa utilizării statinelor la pacienţii cu BFGNA sunt limitate, dar datele existente prezintă unele probe că acestea pot fi folosite în condiţii de siguranţă la pacienţii cu BFGNA, dovedit sau suspectat, care au nevoie de statine pentru prevenţia primară sau secundară a PCV. Pacienţii, ce au hiperlipidemie cu valori crescute ale enzimelor hepatice iniţiale, nu au un risc mai mare pentru hepatotoxicitate decât pacienţii cu hiperlipidemie şi transaminazele normale.

În final, am ajuns să ne punem cea mai importantă întrebare – care dintre evenimentele patofiziologice descrise ar fi primar şi care este secundar? Oare, funcţia hepatică alterată stimulează dezvoltarea sindromului metabolic şi dislipidemiei sau, totuşi, dislipidemia şi sindromul metabolic sunt precursorii care iniţiază şi promovează alterarea funcţiei hepatice? Cunoscând ordinea evenimentelor, am putea ajunge pe punctul de a elabora o strategie de tratament care ar fi direcţionată spre rezolvarea dislipidemiei, sindromului metabolic şi a patologiei hepatice. Înseamnă aceasta că, în definitiv, am putea aborda concomitent dereglările metabolismului lipidic, glucidic şi patologia hepatică? Sunt necesare studii avizate şi de profunzime, care vor putea evalua ipoteza că steatoza hepatică non-alcoolică poate fi un marker timpuriu (sau un mediator) al aterosclerozei şi, posibil, se va putea descifra triggerul lipotoxicităţii în ficat şi în cord. Deocamdată, mesajul cel mai important pentru medicii practicieni este următorul: la pacienţii cu niveluri crescute ale transaminazelor şi cu prezenţa BFGNA este binevenită evaluarea riscurilor CV.

Bibliografie:

1. AJMO J.M., LIANG X., ROGERS C.Q., PENNOCK B., YOU M. *Resveratrol alleviates alcoholic fatty liver in mice.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2008; 295: G833–42.
2. AKABAME S., HAMAGUCHI M., TOMIYASU K. et al. *Evaluation of vulnerable coronary plaques and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by 64-detector multislice computed tomography* (MSCT) Circ J., 2008, no. 72, p.618–625.
3. ANDERSON K.M., WILSON P.W.F., ODELL P.M., KANNEL W.B. *An updated coronary risk profile: A statement for health professionals.* Circulation 1991; 83:356–62.
4. ASSY N., DJIBRE A., FARAH R., GROSOVSKI M., MARMOR A. *Presence of coronary plaques in patients with nonalcoholic fatty liver disease.* In: Radiology 2010;254: 393–40.
5. AVRAM M.M., AVRAM A.S., JAMES W.D. *Subcutaneous fat in normal and diseased states, 3: adipogenesis: from stem cell to fat cell.* In: J Am Acad Dermatol. 2007; 56:472– 492.
6. BALAGOPAL P.B., DE FERRANTI S.D., COOK S. et al. *Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: Mechanistic, research, and clinical considerations for youth: A scientific statement from the american heart association.* Circulation., 2011, no. 123, p. 2749–2769.
7. BECKER U., GRØNBAEK M., JOHANSEN D., SØRENSEN T.I. *Lower risk for alcoholinduced cirrhosis in wine drinkers.* Hepatology 2002; 35: 868–75.
8. Behavioral Risk Factor Surveillance System Questionnaire. Alcohol Consumption. http://www.cdc.gov/brfss/questionnaires/pdf-ques/2018brfss.pdf
9. BELLENTANI S., SACCOCCIO G., COSTA G. et al. *Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage.* The Dionysos Study Group. Gut 1997; 41: 845–50.
10. BHATIA L.S., CURZEN N.P., CALDER P.C. et al. *Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor?* Eur. Heart J., 2012, no. 33, p.1190–1200.
11. CHALASANI N., ALJADHEY H., KESTERSON J., MURRAY M.D., HALL S.D. *Patients with elevated liver enzymes are not at higher risc for statin hepatotoxicity.* Gastroenterology 2004; 128:1287-1292.

12. CHALASANI N., DEEG M.A., CRABB D.W. *Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. In: Am J Gastroenterol 2004; 99:1497–1502

13. CHEN C.H., NIEN C.K., YANG C.C., YEH Y.H. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery calcification. In: Dig Dis Sci 2010; 55:1752–1760.

14. COOKE J.P. *The endothelium: a new target for therapy*. Vasc Med. 2000; 5:49-53.

15. DE DENUS S., SPINLER S.A., MILLER K., PETERSON A.M. *Statins and liver toxicity: a meta-analysis*. Pharmacotherapy 2004; 24:584-591.

16. DEGRACE P., MOINDROT B., MOHAMED I., GRESTI J., CLOUET P. Moderate consumption of beer reduces liver triglycerides and aortic cholesterol deposit in LDLr) /) apoB100 / 100 mice. Atherosclerosis 2006; 189: 328–35.

17. DESPRES J.P., LEMIEUX I., BERGERON J. et al. *Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk.* Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2008, no. 28, p. 1039–1049.

18. DUNN W., XU R., SCHWIMMER J.B. *Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology 2008; 47: 1947–54.

19. EMDIN M., POMPELLA A., PAOLICCHI A. *Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque.* Circulation 2005; 112:2078–80.

20. ENGSTROM G., HEDBLAD B., STAVENOW L., LIND P., JANZON L., LINDGARDE F. *Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with future weight gain.* Diabetes. 2003; 52:2097–2101.

21. FERNANDEZ-REAL J.M., VAYREDA M., RICHART C., GUTIERREZ C., BROCH M., VENDRELL J. et al. *Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women.* J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:1154-1159.

22. Framingham Cardiac Risk Score. http://www.mdcalc.com/framingham-cardiac-risk-score.

23. FRASER A., HARRIS R., SATTAR N. et al. *Gammaglutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis.* In: Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007; 27:2729–2735.

24. FRIEDEWALD W.T., LEVY R.I., FRIEDRICKSON D.S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18:499–502.
25. *FUIOR A., FUIOR S., PELTEC A. Boala ficatului gras non-alcoolic – noi indici de risc în patologia cardiovasculară.* Sănătate publică, Economie și Management în medicină. 2017; 4(74):107-113.ISSN 1729-8687.
26. GREEN R.M., FLAMM S. *AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests.* Gastroenterology 2002; 123:1367– 84.
27. GUNJI T., MATSUHASHI N., SATO H. et al. *Light and moderate alcohol consumption significantly reduces the prevalence of fatty liver in the Japanese male population.* Am J Gastroenterol 2009; 104: 2189–95.
28. HAMAGUCHI M., KOJIMA T., TAKEDA N., NAGATA C., TAKEDA J., SARUI H., KAWAHITO Y., YOSHIDA N., SUETSUGU A., KATO T., OKUDA J., IDA K., YOSHIKAWA T. *Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease.* In: World J Gastroenterol 2007; 13:1579–1584.
29. HASEEB S., ALEXANDER B., BARANCHUK A. *Wine and Cardiovascular Health.* Circulation 2017; 136:1434-1448. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.03038 7
30. HEILBRONN L.K., CAMPBELL L.V. *Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity.* In: Curr Pharm Des. 2008; 14:1225–1230.
31. HILLSON Rowan. *Diabetes and alcohol. Practical diabetes*, 2015;32 (6):195-196.
32. HOLST C., BECKER U., JØRGENSEN ME, GRØNBÆK M., TOLSTRUP J.S. *Alcohol drinking patterns and risk of diabetes: a cohort study of 70,551 men and women from the general Danish population.* Diabetologia, 2017, Volume 60, Number 10, Page 1941-1950.
33. HOSOGAI N., FUKUHARA A., OSHIMA K., MIYATA Y., TANAKA S., SEGAWA K., FURUKAWA S., TOCHINO Y., KOMURO R., MATSUDA M., SHIMOMURA I. *Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation.* In: Diabetes. 2007; 56:901–911.
34. HOTAMISLIGIL G.S. *Inflammation and metabolic disorders.* In: Nature. 2006; 444:860–867.
35. KARLSON B.W., WIKLUND O., HALLGREN P., SJOLIN M., LINDQVIST J., HERLITZ J. *Ten-year mortality amongst patients with a very small or un-*

confirmed acute myocardial infarction in relation to clinical history, metabolic screening and signs of myocardial ischemia. J Intern Med, 2000; 247: 449–456.

36. KARP D.R., SHIMOOKU K., LIPSKY P.E. *Expression of gamma-glutamyltranspeptidase protects Ramos B cells from oxidation-induced cell death.* J Biol Chem 2001; 276: 3798–804.
37. KOWALSKI H.J., ABELMANN W.H. *The cardiac output in Laennec's cirrhosis.* J Clin Invest 1953; 32:1025-1033.
38. KWAK M.-S., KIM D., CHUNG G.E., KANG S.J., PARK M.J., KIM Y.J. et al. *Serum bilirubin levels are inversely associated with nonalcoholic fatty liver disease.* In: Clin Mol Hepatol. 2012; 18(4):383–90.
39. LAUTAMAKI R., BORRA R., IOZZO P., KOMU M., LEHTIMAKI T., SALMI M., JALKANEN S., AIRAKSINEN K.E., KNUUTI J., PARKKOLA R., NUUTILA P. *Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes.* In: Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 291:E282–E290.
40. LDL Cholesterol Calculator. http://www.mdcalc.com/ldl-calculated
41. LEE D.H., JACOBS D.R JR., GROSS M., KIEFE C.I., ROSEMAN J., LEWIS C.E. et al. *Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study.* Clin Chem 2003; 49:1358–66.
42. LEE D.H., STEFFEN L.M., JACOBS D.R. *Association between serum gamma-glutamyltransferase and dietary factors: CARDIA study.* Am J Clin Nutr 2004; 79(4):600-5.
43. LIBBY P., RIDKER P.M., HANSSON G.K. *Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice.* In: J Am Coll Cardiol. 2009; 54:2129 –2138.
44. LOMBARDI R., PISANO G., FARGION S. *Role of serum uric acid and ferritin in the development and progression of NAFLD.* In: Int J Mol Sci. 2016; 17(4).
45. LONARDO A., LORIA P., LEONARDI F. et al. *Fasting insulin and uric acid levels but not indices of iron metabolism are independent predictors of non-alcoholic fatty liver disease. A case-control study.* In: Dig. Liver Dis., 2002; 34:204–211.
46. LORIA P., LONARDO A., BELLENTANI S., DAY C.P., MARCHESINI G., CARULLI N. *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease: an open question.* Nutr Metab Cardiovasc Dis 2007; 17:684–698.

47. MARQUES-VIDAL P., CAMBOU J.P., NICAUD V., LUC G., EVANS A., ARVEILER D. et al. *Cardiovascular risk factors and alcohol consumption in France and Northern Ireland.* Atherosclerosis 1995; 115:225e32.

48. MASON J.E., STARKE R.D., VAN KIRK J.E. *Gamma-Glutamyl Transferase: A Novel Cardiovascular Risk BioMarker*. Prev Cardiol. 2010; 13:36–41.

49. McELDUFF P., DOBSON A.J. *How much alcohol and how often? Population based case-control study of alcohol consumption and risk of a major coronary event.* BMJ 1997; 314:1159–1164.

50. MOON J.H., PARK S.H., SON H.J., YOO K.S., HAHN T., PARK C.K. *The evaluation of association between nonalcoholic fatty liver disease and subclinical cardiovascular disease by using the coronary artery calcium score*. In: J Hepatol 2009; 50:S372.

51. MOREIRA L.B., FUCHS F.D., MORAES R.S., BREDEMEIER M., DUNCAN B.B. *Alcohol intake and blood pressure: the importance of time elapsed since last drink.* J Hypertens 1998; 16:175–80.

52. NAMEKATA T., MOORE D.E., SUZUKI K. et al. *Biological and lifestyle factors, and lipid and lipoprotein levels among Japanese Americans in Seattle and Japanese men in Japan*. Int J Epidemiol 1997; 6: 1203–13.

53. Office for National Statistics. Living in Britain: Results from the 1996 General Household Survey. London: The Stationery Office.

54. ORTEGA E., KOSKA J., SALBE A.D., TATARANNI P.A., BUNT J.C. *Related Articles, Links Serum gamma-glutamyl transpeptidase is a determinant of insulin resistance independently of adiposity in Pima Indian children.* J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:1419 –1422.

55. PAOLICCHI A., EMDIN M., GHLIOZENI E., CIANCIA E., PASSINO C., POPOFF G., POMPELLA A. *Human atherosclerotic plaques contain gamma-glutamyl transpeptidase enzyme activity.* Circulation. 2004; 109:1440.

56. PELTEC A. *Gama-glutamiltransferaza ca factor de risc cardiovascular: mit sau realitate?* În: Sănătate Publică, Economie şi Management în Medicină. Chişinău, 2013, nr.5 (50), p. 146-149. ISSN 1729-8687.

57. PELTEC A., IVANOV V., CUROCICHIN GH., DUMBRAVA V., MUNTEANU A. *Non-alcoolic fatty liver disease wit hand without metabolic syndrome – two different disorder yes or no.* 24th Annual Conference of APASL March 12-15, 2015, Istambul Turkey. Hepatology International, 2015, vol. 9, suppl. 1, p. S111. ISSN 1936-0541. **Impact factor 1,78.**

58. **PELTEC A.**, IVANOV V., DUMBRAVA V., POPOVICI M. *Alcohol and methabolic syndrome – risk or benefits, does it matter?* În: Anale ştiinţifice ale Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu". Chişinău, 2011, vol. 3, p.18-22. ISBN 978-9975-913-76-8. ISSN 1857-1719.

59. **PELTEC A.**, IVANOV V., DUMBRAVA V., POPOVICI M. *How alcohol consumption influnced cardiovascular risk profile in steatohepatitis?* Материалы 19 Российской Гастроэнтерологической недели. В: Российском журнале Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. Москва, 2013, том XXIII, №5, прилож. № 42, р. 53. ISSN 1382-4376. **Impact factor 0.835.**

60. **PELTEC A.**, IVANOV V., PERETEATCO A., CALIN L., DUMBRAVA V. *Is type of steatohepatites influence the cardiovascular and diabetes mellitus risk profile?* In: The International Liver Congres 2010. Journal of Hepatology, 2010, vol. 52, suppl. 1, p. S151. ISSN0168-8278. **Impact factor 9.858.**

61. **PELTEC A.**, IVANOV V., PERETEATCO A., DUMBRAVA V., POPOVIC M. *How does elevated gamma-glutamyltransferase activity influence cardiovascular risk profile in patients with liver steatosis?* The International Liver Congres 2011. Journal of Hepatology, 2011, vol. 54, suppl. 1, p. S343. ISSN0168-8278. **Impact factor 9.858.**

62. **PELTEC A.**, IVANOV V., PERETEATCO A., DUMBRAVA V., POPOVICI M. *Cum sunt influenţate de consumul de alcool riscurile cardiovasculare în sindromul metabolic?* În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. Chişinău, 2011, nr. 3(31), p. 285-290. ISSN 1857-0011.

63. **PELTEC A.**, IVANOV V., POPOVICI M., DUMBRAVA V. *Disfuncţia endotelială – conexiunea între patologia hepatică şi cardiacă.* În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiiţe Medicale. Chişinău, 2010, 2(25), p. 265-269. ISSN 1857-0011.

64. PERISSINOTTO E. et al. *Alcohol consumption and cardiovascular risk factors in older lifelong wine drinkers: The Italian Longitudinal Study on Aging.* Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010, Nov; 20(9):647-655.

65. PERSEGHIN G., LATTUADA G., DE COBELLI F., ESPOSITO A., BELLONI E., NTALI G. et al. *Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver.* Hepatology 2008; 47:51–58.

66. PISCHON T., GIRMAN C.J., RIFAI N., HOTAMISLIGIL G.S., RIMM E.B. *Association between dietary factors and plasma adiponectin concentrations in men.* Am J Clin Nutr 2005; 81: 780–6.

67. POMPELLA A., EMDIN M., PASSINO C., PAOLICCHI A. *The significance of serum gamma-glutamyltransferase in cardiovascular diseases.* Clin Chem Lab Med 2004; 42:1085–91.

68. PREYA J. PATEL, SMITH David, JASON P. CONNOR et al. *Alcohol Consumption in Diabetic Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease.* Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, vol. 2017, Article ID 7927685, 8 pages, 2017.https://doi.org/10.1155/2017/7927685.

69. RENAUD S., DE LORGERIL M. *Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease.* Lancet. 1992; 339:1523-6.

70. RUTTMANN E., BRANT L.J., CONCIN H., DIEM G., RAPP K., ULMER H. *Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163 944 Austrian adults.* Circulation. 2005;112:2130 –2137.

71. SCHAEFER E.J., LAMON-FAVA S., ORDOVAS J.M. et al. *Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study.* J LipidRes 1994; 35:871–82.

72. SCHINDHELM R.K., DEKKER J.M., NIJPELS G., BOUTER L.M., STEHOUWER C.D., HEINE R.J., DIAMANT M. *Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study.* Atherosclerosis 2007; 191:391–396.

73. SCHINDHELM R.K., DIAMANT M., BAKKER S.J., VAN DIJK R.A., SCHEFFER P.G., TEERLINK T., KOSTENSE P.J., HEINE R.J. *Liver alanine aminotransferase, insulin resistance and endothelial dysfunction in normotriglyceridaemic subjects with type 2 diabetes mellitus.* In: Eur J Clin Invest 2005; 35:369–374.

74. SIERI S., AGUDO A., KESSE E. et al. *Patterns of alcohol consumption in 10 European countries participating in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) project.* Public Health Nutrition 2002; 5(6B): 1287–1296.

75. St. LEGER A.S., COCHRANE A.L., MOORE F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. Lancet. 1979; i:1017-20.

76. SUZUKI A., ANGULO P., St. SAUVER J., MUTO A., OKADA T., LIN-

DOR K. *Light to moderate alcohol consumption is associated with lower frequency of hypertransaminasemia.* Am J Gastroenterol 2007; 102: 1912–9.

77. TARGHER G. *Non-alcoholic fatty liver disease, the metabolic syndrome and the risc of cardiovascular disease: the plot thickens*. Diabet Med 2007; 24:1–6.
78. TARGHER G., BERTOLINI L., RODELLA S. et al. *NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men.* Obesity (Silver Spring) 2008; 16:1394–1399.
79. TARGHER G., CHONCHOL M., MIELE L., ZOPPINI G., PICHIRI I., MUGGEO M. *Nonalcoholic fatty liver disease as a contributor to hypercoagulation and thrombophilia in the metabolic syndrome.* In: Semin Thromb Hemost 2009; 35:277–287.
80. *TOCAN A., **PELTEC A.**, IVANOV V., POPOVICI M., DUMBRAVA V. Is serum bilirubin level influence the 10 years risk of cardiovascular events in NAFLD? 3rd UpDate on Hepatology Course Bucharest 2016, Romania, 28-29 th april, p. 19.*
81. TOLSTRUP J., JENSEN M.K., TJØNNELAND A., OVERVAD K., MUKAMAL K.J., GRØNBAEK M. *Prospective study of alcohol drinking patterns and coronary heart disease in women and men.* BMJ 2006; 332: 1244–8.
82. TUNSTALL-PEDOE H., WOODWARD M., TAVENDALE R., A'BROOK R., MCCLUSKEY M.K. *Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish heart health study: cohort study.* Br Med J 1997;315:722–29.
83. URSINI F., SEVANIAN A. *Wine polyphenols and optimal nutrition*. Ann NY Acad Sci 2002; 957:200–209.
84. URSINI F., ZAMBURLINI A., CAZZOLATO G. et al. *Postprandial plasma lipid peroxides: a possible link between diet and atherosclerosis.* Free Radic Biol Med 1998; 25:250–252.
85. VERSTEYLEN M.O., JOOSEN I.A., SHAW L.J. et al. *Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events.* J Nucl Cardiol. 2011; no 18, p. 904–911.
86. VILLANOVA N., MOSCATIELLO S., RAMILLI S., BUGIANESI E., MAGALOTTI D., VANNI E. et al. *Endothelial dysfunction and cardiovascular risc profile in nonalcoholic fatty liver disease.* HEPATOLOGY 2005; 42:473-480.

87. VIRDIS A., GHIADONI L., TADDEI S. *Human endothelial dysfunction: EDCFs.* Pflugers Arch. 2010; 459:1015–1023. doi: 10.1007/s00424-009-0783-7.
88. VUPPALANCHI R., TEAL E., CHALASANI N. *Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal.*
89. WAKABAYASHI I. *Associations of alcohol drinking and cigarette smoking with serum lipid levels in healthy middle-aged men.* Alcohol Alcohol 2008; 43:274e80.
90. WHITFIELD J.B. *Gamma-Glutamyl transferase.* Crit Rev Clin Lab Sci 2001; 38:263–355.
91. WHITFIELD J.B., ZHU G., NESTLER J.E., HEATH A.C., MARTIN N.G. *Genetic covariation between serum gamma-glutamyltransferase activity and cardiovascular risk factors.* Clin Chem 2002; 48:1426–31.
92. WITTELES R.M., Fowler M.B. *Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options.* In: J Am Coll Cardiol 2008; 51:93–102.
93. YOU M., CRABB D.W. *Recent advances in alcoholic liver disease II. Minireview: molecular mechanisms of alcoholic fatty liver.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2004; 287: G1–6.
94. YUSUF S., HAWKEN S., OUNPUU S., DANS T., AVEZUM A., LANAS F., MCQUEEN M., BUDAJ A., PAIS P., VARIGOS J., LISHENG L., *for the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): casecontrol study.* Lancet. 2004; 364:937–952.

4

HEMOGLOBIN, BFGNA ŞI PATOLOGIA CARDIOVASCULARĂ

Ponderea tot mai mare a obezităţii, sindromului metabolic, diabetului zaharat şi a dislipidemiei, în societate, constituie baza creşterii prevalenţei bolii ficatului gras non-alcoolic. Supraîncărcarea cu fier, asociată cu BFGNA, poate fi una dintre piesele puzzle-ului complicat, care va ajuta la înţelegerea patogenezei şi tratamentului bolii. Creşterea depozitării hepatice a fierului este observată în aproximativ o treime dintre pacienţii adulţi cu BFGNA. Depunerea fierului poate apărea în celulele parenchimale şi/sau non-parenchimale ale sistemului reticuloendotelial (SRE). În BFGNA, fierul poate influenţă debutul şi progresia bolii, prin creşterea stresului oxidativ, modificarea semnalizării insulinei şi metabolizării lipidelor. Concentraţiile ridicate ale hemoglobinei duc la creşterea vâscozităţii sanguine, crescând astfel rezistenţa periferică şi reducând fluxul sanguin şi perfuzia ţesuturilor [2,53]. La rândul său, o perfuzie redusă a sângelui la nivelul ficatului poate accelera fibroza [57]. În plus, fierul în sine poate creşte deteriorarea hepatică prin stresul oxidativ şi peroxidarea lipidelor [98]. Posibilele mecanisme ce duc la creşterea nivelului hemoglobinei în SHNA şi la pacienţii cu BFGNA cu fibroză avansată au nevoie să fie încă studiate, dar creşterea nivelului hemoglobinei ar putea fi o consecinţă a hipoxiei hepatice ce duce la stimularea producţiei de eritropoietină. Pe de altă parte, scăderea fluxului sanguin hepatic datorită nivelurilor crescute de hemoglobină poate duce la hipoxia hepatică şi la un răspuns profibrotic [124].

4.1 FIERUL, HEMOGLOBINA ȘI BFGNA

Fierul este un element esențial pentru creșterea și bunăstarea aproape tuturor organismelor vii. Acest element are acces la o gamă largă de potențiale redox și poate participa la multe reacții de transfer de electroni. De asemenea, fierul este implicat în transportul de oxigen și detoxifiere. Microelementele împreună cu lipidele joacă un rol catalizator important în formarea speciilor reactive de oxigen și în stresul oxidativ. Cu toate acestea, fierul liber are potențial citotoxic prin tendința sa de a cataliza formarea de radicali liberi. Fierul este un catalizator puternic al stresului oxidativ prin reacția Fenton și poate provoca peroxidarea lipidelor, generând malonildialdehidă, care este capabilă să activeze celulele stelate hepatice (CSH), un actor major al fibrogenezei în BFGNA [62]. În același timp, fierul poate induce, în mod direct, fibrogeneza, activând CSH, prin generarea de specii de oxigen reactive (SOR) cu ascorbat/FeSO4. SOR cauzează peroxidarea acizilor grași polinesaturați și acizilor nucleici [97]. Radicalii liberi și oxidanții sunt generați, în mod continuu, în interiorul celulelor mamifere, dar sunt neutralizați de către metabolismul antioxidant al organismului. Stresul oxidativ poate deteriora lipidele, proteinele și ADN-ul. Peroxidarea lipidică este un produs comun al oxidării induse de fier și în cazul când ambii co-factori sunt ușor disponibili (fierul și lipidele) este de așteptat ca acest proces să se întâmple cu cea mai mare viteză.

Mainous A. și colab. susțin ipoteza că oxidarea mediată de fier a colesterolului crește stresul oxidativ [61]. *Choi J. W. și colab.* au sugerat că fierul este direct implicat în metabolismul lipidic și procesul de oxidare a lipoproteinelor de densitate joasă (LDL) poate necesita fier [16]. Fetele cu anemie fierodeficitară severă au avut concentrații mai mici ale colesterolui seric total și ale trigliceridelor (TG), și că acest nivel redus al lipidelor serice a revenit la normal în urma suplimentării cu fier. Recent, s-a demonstrat că LDL este oxidat de fier în lizozomii macrofagelor [90] (Figura 4.1).

Cantitatea de fier din celule este mult peste solubilitatea lui și este necesară concentrarea excesivă a fierului și de a-l păstra în stare solubilă. Depozitarea

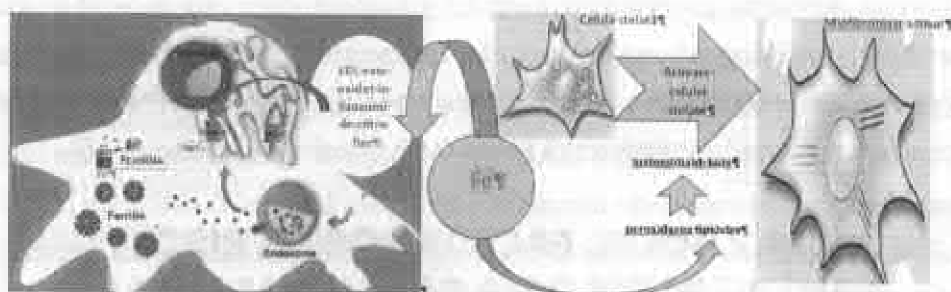


Figura 4.1. *Metobolismul fierului, lipidelor și fibrogeneza. Procesul de oxidare a lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) necesită fier (Fe) și LDL sunt oxidați de fier în lizozomii macrofagelor. Supraîncărcarea cu fier la mamifere a fost adesea asociată cu leziuni hepatice, fibroză și ciroză hepatică. Fierul este un catalizator puternic al stresului oxidativ prin reacția Fenton și poate provoca, în mod direct, peroxidarea lipidelor, generând malonildialdehidă, care este capabilă să activeze celulele stelate hepatice, un actor major al fibrogenezei în BFGNA.*

fierului citoplasmatic excesiv, în formă solubilă și non-toxică, se realizează, în mai multe tipuri de celule, de către feritină. O altă sursă potențială de fier celular este feritina extracelulară, a cărei absorbție de către celulele eritroide tinere este reglementată și al cărui fier poate fi utilizat pentru sinteza hemului. Ficatul joacă un loc important în depozitarea fierului și metabolismul lipidelor și este, prin urmare, un important teren de interacțiune între aceste două căi metabolice. Cantitatea feritinei serice reflectă, în mod normal, cantitatea de fier stocată în organism la persoanele sănătoase, care constituie aprox. 20-30% fier din masa corpului. Cu toate acestea, feritina este, de asemenea, un reactant de fază acută și valori crescute ale feritinei serice au fost asociate cu severitatea afectării hepatice la subiecții cu BFGNA [55]. Prin urmare, în condiții de boli cronice, nivelul feritinei nu reflectă cantitatea de fier stocată în organism. Spre deosebire de feritina serică, nivelul hemoglobinei este mai puțin afectată de prezența inflamației acute.

Cea mai mare cantitate de fier, în interiorul corpului, se găsește în hemoglobină (Hb), conținând aproximativ 50% de fierul din corpul uman. Hb este componenta predominantă a eritrocitelor și reprezintă un transportor de oxigen, fiind o metaloproteină. Astfel, nivelurile Hb sunt strâns legate de niveluri-

le fierului depozitat în organism. Fierul din hemoglobină este reciclat de către macrofagi după degradarea eritrocitelor senescente. Hemoglobina poate servi drept marker pentru stări patologice asociate cu hiperglicemie, stres oxidativ, hipertensiune arterială, rezistență la insulină, obezitate și diabet [115].

4.2 ROLUL FACTORILOR DE RISC PENTRU PATOLOGIA CARDIOVASCULARĂ ÎN PATOFIZIOLOGIA BFGNA

Mulți factori de risc metabolici, hemodinamici, hormonali, protrombotici și proinflamatorii, care adesea stau la baza sindromului metabolic, joacă un rol major în patofiziologia complexă a BFGNA. Din perspectiva fiziopatologică, există două întrebări-cheie, care ar trebui abordate. În primul rând, oare, asocierea BFGNA cu boli cardiovasculare este o consecință a factorilor de risc partajați sau BFGNA contribuie la dezvoltarea bolilor cardiovasculare independent de acești factori? În al doilea rând, riscul bolilor cardiovasculare este, de asemenea, crescut la pacienții cu steatoză simplă sau mediul necroinflamator al steatohepatitei non-alcoolice este un stimulent proaterogenic necesar?

Corelațiile strânse dintre BFGNA, obezitatea abdominală și rezistența la insulină fac extrem de dificilă distingerea relațiilor cauzale exacte, care stau la baza riscului crescut pentru dezvoltarea patologiei cardiovasculare la pacienții cu BFGNA. Rezistența la insulină este un factor patogen în dezvoltarea și progresia BFGNA [63] și joacă, de asemenea, un rol major în dezvoltarea sindromului metabolic și a bolilor cardiovasculare. BFGNA poate, de asemenea, să contribuie la riscul cardiovascular prin metabolizarea anormală a lipoproteinelor, în special în faza postprandială [112].

Doi markeri fiabili ai aterosclerozei subclinice, independenți de obezitate și alți factori de risc stabiliți – afectarea vasodilatării mediate de flux [46] și grosimea mediană-intimă carotidiană crescută [100] – au fost prezenți la pacienți cu BFGNA, în comparație cu subiecții care nu prezentau steatoză. În plus, severitatea histologică a steatohepatitei non-alcoolice a fost asociată cu gradul de îngroșare a medianei-intime a arterei carotide, independent de factorii cla-

sici de risc cardiovascular, rezistența la insulină și componentele sindromului metabolic [88].

Multe studii populaționale [24,30,85,101,114], care foloseau creșterea nivelului enzimelor hepatice în ser (ALAT, ASAT, γ GTP) ca markeri-surogat ai BFGNA, au arătat că această afecțiune patologică este asociată cu un risc crescut pentru boli cardiovasculare independent de consumul de alcool și alți factori de risc cardiovascular stabiliți. Dovezile ample indică faptul că BFGNA, în special în forma sa necroinflamatorie SHNA, poate exacerba atât rezistența hepatică la insulină, cât și pe cea sistemică și poate promova dezvoltarea dislipidemiei aterogene [82]. Rolul aterogen al necroinflamației hepatice, care este o caracteristică a SHNA, este susținut de observația că riscul cardiovascular este mai mare în rândul pacienților cu SHNA decât în cazul celor cu steatoză simplă [75] și prin observarea faptului că riscul evenimentelor cardiovasculare incidentale este puternic asociat cu nivelurile ridicate ale enzimelor hepatice serice – markerul necroinflamației hepatice.

BFGNA, în special varianta necroinflamatorie SHNA, nu numai că este un marker al patologiei cardiovasculare, dar poate fi implicată și în patogeneza sa. Acest proces poate apărea prin eliberarea sistemică a mediatorilor proaterogenici din ficatul steatotic și inflamat sau prin contribuția BFGNA, în sine, la rezistența la insulină și dislipidemia aterogenă, factori de risc importanți pentru patologia cardiovasculară.

4.3 RISCURILE CARDIOVASCULARE ASOCIATE CU BFGNA ȘI EFECTELE POSIBILE ALE FIERULUI ȘI HEMOGLOBINEI ASUPRA RISCURILOR CARDIOVASCULARE ASOCIATE CU BFGNA

Ipoteza că BFGNA este asociată cu factori de risc tipici pentru patologia cardiovasculară (PCV) a fost susținută de mai multe studii. Recent, ideea că „numai steatoza simplă nu crește riscul de PCV, dar când este însoțită de componente ale sindromului metabolic (SMet), atunci riscul de PCV crește" a câștigat teren [40,64,92]. *Boddi M. și colab.* [13] au studiat ultrasonografic,

în primele 72h de la admitere, 95 de pacienți cu infarct miocardic cu elevarea segmentului ST non-diabetici și au concluzionat că prevalența generală a BFGNA a fost de 87%, aproximativ 50% dintre toți pacienții cu BFGNA nu aveau SMet și BFGNA severă (steatoza a fost clasificată conform scorului semicantitativ de severitate); în mod independent, a crescut riscul evenimentelor asociate cu boala arteriilor coronariene (BAC) multivasculară.

Grosimea medianei-intime a carotidei (GIMC) reprezintă un marker subclinic al aterosclerozei. Anterior, s-a demonstrat că, la pacienții cu BFGNA, grosimea medianei-intime a carotidei este semnificativ mai mare, funcția endotelială este afectată și concentrațiile adiponectinei sunt scăzute [65,105].

În studiul ***Diabetes Heart Study***, autorii au investigat relațiile transversale dintre steatoza hepatică, acumularea regională de grăsime corporală, biomarkerii serici inflamatorii și markerii subclinici ai aterosclerozei la 623 de participanți selectați aleatoriu. Au cuantificat, prin tomografie computerizată, grăsimea viscerală și subcutanată, calciul din coronariene, aortă și arterele carotide, prezența aterosclerozei pe carotică a fost examinată și cu ultrasunete. La sfârșitul studiului, autorii au concluzionat că ficatul gras este mai puțin probabil să fie mediatorul direct al PCV și ar trebui să fie descris ca unul secundar [65].

A fost sugerat, pentru prima dată, de *Sullivan și colab.* [94] în 1981, ipoteza că nivelurile scăzute de fier din rezervele organismului pot reprezenta un factor de protecție pentru PCV ischemică. Femeile în premenopauză din țările industrializate sunt protejate de PCV, dar femeile în postmenopauză și bărbații sunt mai mult vulnerabili pentru decesul cauzat de PCV. Incidența mai mare a PCV la femeile în postmenopauză și la bărbați se poate datora nivelurilor ridicate de fier stocat. În alt studiu, *Lauffer și colab.* [54] au menționat rolul posibil al fierului în boala arterelor coronariene, care contribuie la aterogeneza și/sau susceptibilitatea la evenimente ischemice și de reperfuzie. De asemenea, în două studii diferite, *Sonmez și colab.* [93] și *Yilmaz și colab.* [123] s-a arătat că funcția endotelială este invers asociată cu nivelurile de Hb.

Teoria că oxidarea hem-indusă a LDL poate fi implicată în aterogeneză a

fost propusă de *Balla și colegii*, în 1991. Ei au prezentat ideea că interacțiunile oxidative dintre hem, LDL și peroxizi conduc la degradarea inelului hemului și la eliberarea ulterioară a fierului din hem. Oxidarea LDL de către substanțele fiziologice, cum ar fi hemul, poate juca un rol însemnat în procesul de aterogeneză [6]. Hemul este principala sursă de fier redox-activ, care este o substanță potențial periculoasă pentru celulele endoteliale și poate provoca leziuni vasculare. Expunerea celulelor endoteliale la hem stimulează considerabil leucocitele polimorfonucleare și alte surse de specii reactive de oxigen. Hemul liber potențează, de asemenea, transformarea LDL în produsele oxidate citotoxice. Hb este cea mai importantă sursă potențială de hem și atunci când Hb este oxidată, hemul se transferă în endoteliu, unde poate provoca alterarea oxidant-mediată [7].

În prezent, creșterea numărului de studii ce indică faptul că Hb este un nou factor de risc potențial pentru BFGNA. Nivelurile ridicate de Hb sunt asociate nu numai cu existența SHNA, ci și cu severitatea fibrozei hepatice. Precum s-a menționat mai sus, funcția endotelială este asociată cu nivelurile de Hb; prin urmare, nivelurile mai ridicate de Hb pot contribui PCV asociate cu BFGNA. Această ipoteză poate fi o nouă cheie pentru tratamentul specific al BFGNA. În plus, studiile prospective bine concepute ar trebui să se concentreze asupra acestui subiect important al BFGNA.

Determinanții hemoreologici, incluzând vâscozitatea sanguină, fibrinogenul și hematocritul, pot fi factori de risc pentru boala cardiacă ischemică sau coronariană. Concentrația hemoglobinei ar putea afecta sistemul cardiovascular prin aportul de oxigen și vâscozitatea sângelui. Studiile efectuate pentru evaluarea asocierii dintre nivelul hemoglobinei sau hematocritului și patologia cardiovasculară au relevat că nivelurile ridicate ale hemoglobinei constituie factori de risc independenți pentru boli cardiovasculare (BCV) în populația generală, precum și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 [48]. Cu toate acestea, nu a fost încă determinat dacă un nivel ridicat al hemoglobinei în sine are vreun efect asupra bolilor cardivasculare la pacienții cu BFGNA și dacă corecția activă a variațiilor minore ale hemoglobinei poate preveni evenimentele

cardiovasculare viitoare în acest caz. Relația Hemoglobină – BFGNA – BCV poate deschide o nouă perspectivă în managementul BFGNA și ar putea conduce la dezvoltarea unor noi căi terapeutice în tratamentul acestei tulburări hepatice cronice.

4.3.1 Oare nivelul hemoglobinei este un factor predictiv pentru fibroza avansată și elevarea ALAT la pacienți cu BFGNA fără prezența sindromului metabolic? – date proprii [75,76])

Un studiu cros-secțional a evaluat 167 de pacienți cu BFGNA (vârsta medie 49,62 ± 9,97 ani, 51% femei). Diagnosticul BFGNA a fost stabilit prin ecografia abdominală, folosind scorul *Hamaguchi* drept criteriu sugestiv pentru diagnosticul BFGNA. Pacienții au fost împărțiți în două grupe în funcție de prezența sinrdomului metabolic (SMet). La pacienți, a fost caclulat scorul NAFLD Fibrotic score (<-1,455 pentru fibroza ≤ F2; ≥-1,455 – pentru fibroza > F2). Alanine aminotransferase (ALAT) >30U/L s-a considerat majorată. Nivelul hemoglobinei a fost divizat în quartile dependente de sex și vărstă și a fost evaluată asocierea nivelului hemoglobinei cu prezența fibrozei avansate și nivelul redicat al aminotransferazei ALAT. La 60% dintre pacineți (99/167) cu BFGNA au fost depistate criterii a SMet. Pacienții cu BFGNA dar fără SM au fost mai tineri (47,6±10,6 vs 51,0±9,2; p=0,029; 95% confidence intervals (CI) 0,3447-6,4953), cu IMC mai mic (31,03±5,67 vs 33,97±5,67; p=0,0012; 95% CI 1,1767-4,7033)), dar nivelul hemoglobinei (143,7±16,8 vs 141,0±14,9 g/L; p=0,99, respectiv) și ALAT (p>0,05) comparabili. După ajustarea privind prezența fibrozei avansate și comparând prima quartilă (Q1) (Hb < 130 g/L) cu quartila a treia (Q3) (Hb 140 – 153 g/L) odds ratios a fost de 0,14 (95%CI 0,04–0,53). La comparare, Q1 (Hb < 130 g/L) cu cea Q4 (Hb >153 g/L) odds ratios a fost de 0,10 (95%CI 0,01–0,61). După ajustarea privind creșterea nivelului ALAT, compararea Q1 vs Q3 a nivelului hemoglobinei a arătat OR=2,26; (95%CI 0,66-7,70) și Q1vs Q4 al nivelului Hb – OR=2,62; (95%CI 0,65-10,48). Așadar creșterea nivelului hemoglobinei mai mare de 140 g/l este asociată la pacienți cu BFGNA fără prezența SM cu elevarea nivelului ALAT, dar nu și cu prezența fibrozei avansate.

4.3.2 Poate hemoglobina fi un mediator a creşterii riscului cardiovascular în BFGNA? – date proprii [77]

BFGNA este asociat cu creșterea semnificativă a riscului de evenimente cardiovasculare adverse; mecanismele exacte, care stau la baza acestor asociații, au fost doar parțial elucidate. Concentrația hemoglobinei (Hb) ar putea afecta sistemul cardiovascular prin aportul de oxigen și vâscozitatea sângelui. Mai multe studii epidemiologice recente au descoperit asocieri pozitive ale nivelului Hb cu apariția evenimentelor cardiovasculare. Investigarea asocierii nivelului Hb cu riscul de 10 ani de evenimente cardiovasculare, la pacienții cu BFGNA, a fost scopul acestui studiu. Un total de 117 pacienți (vârsta medie: 49,66 ± 9,4 ani, 63/117 – 54% femei) care au prezentat BFGNA, au fost incluși în studiu. Riscul de 10 ani de evenimente cardiovasculare a fost calculat conform ecuației Framingham. Scorul de risc a fost clasificat utilizând limite predefinite ca intermediare (≤ 20%) și ridicate (> 20%). Nivelul hemoglobinei a fost împărțit în quartile dependente de vârstă și sex pentru a evalua asocierea nivelului hemoglobinei cu factori de risc pentru patologia cardiovasculară și variabile clinice, incluzând vârsta, sexul, tensiunea arterială sistolică și diastolică, nivelul colesterolului LDL și HDL, trigliceridele serice, prezența diabetului zaharat, indicele masei corporeale (IMC), statutul de fumător. S-a recurs la modele de regresie Cox proporționale cu riscuri multiple ajustate pentru a evalua efectul concentrației de hemoglobină asupra factorilor de risc (multiple-adjusted Cox proportional hazards regression models) pentru dezvoltarea patologiei cardiovasculare. Pacienții care prezentau nivelul hemoglobinei corespunzător cu quartila maximală (nivelul Hb mai mare de 152 g l) au fost mai tineri (p <0,001), au prezentat nivelul lipidelor (p <0,05) și enzimelor hepatice (ALAT, ASAT) (p<0,001) crescut. Nu au fost mai susceptibili pentru prezența hipertensiunii arteriale și a diabetului zaharat sau IMC crescut (p> 0,05), în comparație cu pacienții cu nivelul Hb din quartila minimală (Hb ≤ 128g/L). După ajustarea factorilor de risc cunoscuți ai patologiei cardiovasculare, rata de probabilitate (odd ratio – OR) a apariției patologiei cardiovasculare a fost de 3,45 (CI 95% 1,12-10,7) la pacienții din quartila maximală (Hb > 152g/L)

comparând cu pacienții din quartila minimală (Hb ≤128,5 g/L). Probabilitatea de 10 ani a evenimentelor cardiovasculare a fost crescută moderat la pacienții cu Hb>152 g/L, comparativ cu cei cu Hb ≤ 128,5 g/L, în conformitate cu ecuația Framingham (risc crescut – 28% vs 4%, $p < 0,05$). În concluzie, nivelul crescut al hemoglobinei (mai mult de 152 g/l) influențează profilul de risc cardiovascular la pacienții cu BFGNA. Măsurarea nivelului hemoglobinei poate fi utilă în predicția riscului cardiovascular la pacienții cu BFGNA.

4.4 ROLUL FIERULUI ÎN DEZVOLTAREA STEATOZEI ŞI PROGRESIEI SHNA

4.4.1 Rolul fierului în dezvoltarea steatozei

Nivelul fierului în organism joacă un rol critic în dezvoltarea BFGNA [128]. Creşterea depunerii de fier în interiorul ficatul duce la catalizarea producției de SOR. Cu toate acestea, studii recente denotă că, în plus față de formarea SOR, fierul poate să participe la o varietate de alte mecanisme patogene, cum ar fi modificarea semnalizării insulinei și metabolizarea lipidelor, astfel contribuind nu numai la progresia SHNA, ci și la dezvoltarea inițială a steatozelor. Relația dintre fierul hepatic și BFGNA au fost investigate pe scară largă. *George et al.* [29] au constatat că creşterea conținutului de fier hepatic a fost asociat cu o fibroză mai avansată.

4.4.1.1 Nivelul hemoglobinei ca un predictor, strâns asociat cu BFGNA

Există dovezi care susțin ideea că hemoglobina poate servi drept marker pentru leziunile și bolile asociate cu glicemie, stres oxidativ, hipertensiune, rezistență la insulină, obezitate și diabet [2,115]. Subunitățile α și β ale hemoglobinei serice au fost identificate ca biomarkeri pentru BFGNA diagnosticată prin biopsie la adulți [55]. Studiul proteomic a arătat că nivelul subunităților alfa și beta libere ale hemoglobinei a fost semnificativ mai mare la pacienții cu steatoza hepatică și la cei cu steatohepatită, în comparație cu grupul de control, sugerând că subunitățile alfa și beta libere ale Hb ar putea fi biomarkeri pentru leziunile hepatice [59].

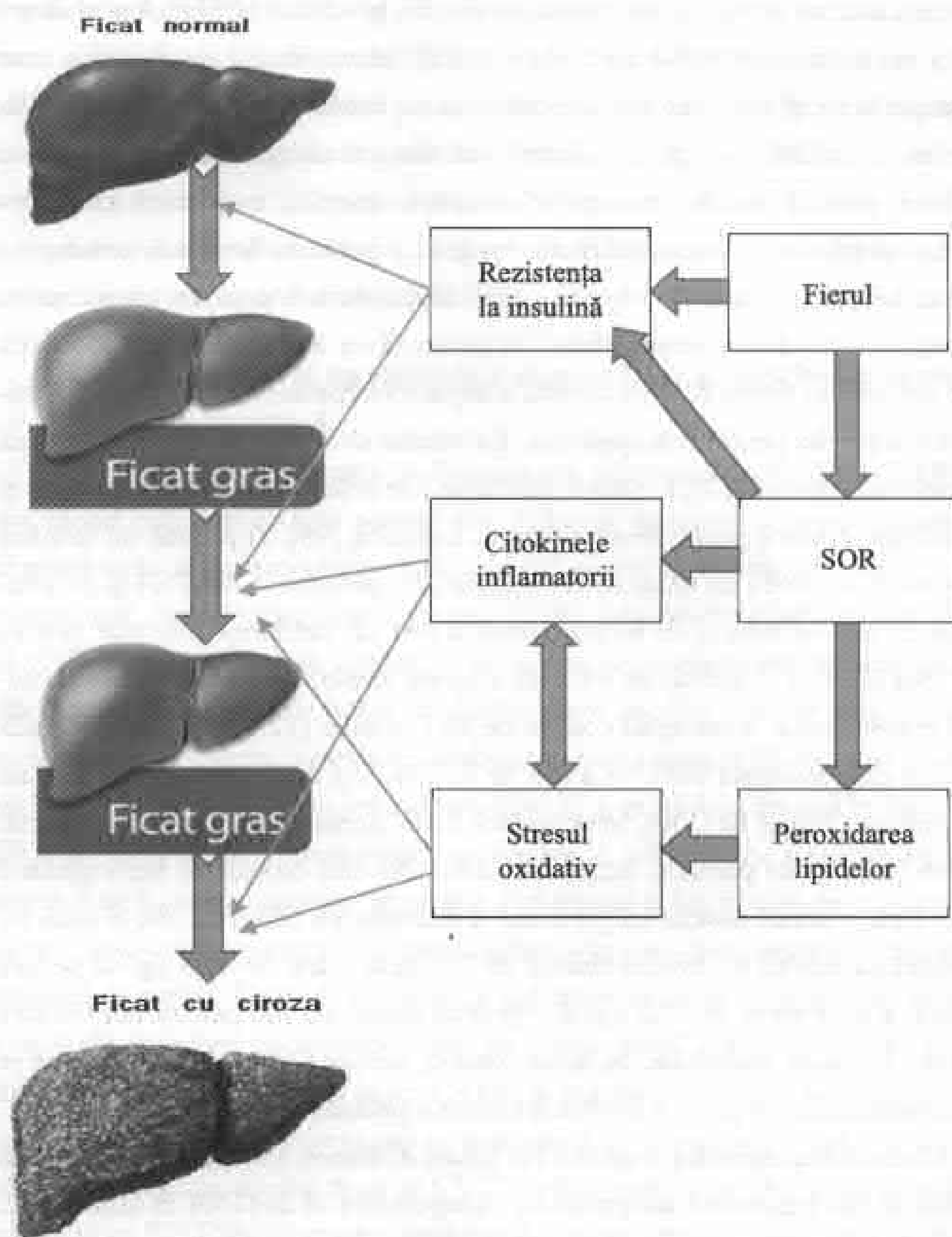


Figura 4.2. *Rolul potențial al fierului în patogeneza BFGNA*

Cel puțin patru studii independente au identificat că creșterea nivelului hemoglobinei reprezintă un factor de risc independent pentru BFGNA, SHNA și fibroza hepatică [103,122,125,128]. *Yilmaz și colab.,* într-un studiu

multicentric, au arătat că hemoglobina este un predictor al SHNA și al fibrozei la pacienții cu BFGNA fără SMet [125]. Mecanismele exacte, prin care creșterea hemoglobinei ar putea conduce la un risc mai mare pentru BFGNA, sunt necunoscute, însă principala ipoteză denotă că concentrațiile crescute de hemoglobină duc la creșterea vâscozității sângelui, majorând, astfel, rezistența periferică și reducând fluxul sanguin și perfuzia hepatică, provocând leziuni hepatice induse de hipoxie [125]. Mecanismele posibile, care conduc la creșterea nivelului hemoglobinei la pacienții cu BFGNA severă, dovedită prin biopsie, ar putea fi o consecință a hipoxiei hepatice, care provoacă o stimulare a producției de eritropoietină. La rândul său, perfuzia hepatică redusă accelerează fibroza [57]. Un nivel ridicat de fier acumulat prin stres oxidativ și peroxidare lipidică poate crește alterarea hepatică [98]. *Yu și colab.* au urmărit timp de 3 ani 6944 de chinezi, care, inițial, nu prezentau BFGNA și au constatat că nivelul ridicat de hemoglobină a fost un predictor puternic pentru BFGNA [128]. Un număr de 6905 de subiecți non-obezi au fost incluși în studiul cros-secțional transversal condus de *Xu C și colab.* [121]. Evaluarea inițială a arătat că prevalența BFGNA a fost de 7,27%. Din 5562 de subiecți, care nu au prezentat inițial BFGNA, în următorii 5 ani, această patologie s-a constatat la 494 (8,88%) de pacienți incluși în studiu. Nivelul crescut de hemoglobină a fost independent asociat cu prezența și dezvoltarea BFGNA. *Bai și colab.* au raportat că adulții cu nivelul ridicat de Hb (mai mare de 14,4 µg/dl pentru bărbați și mai mare de 13,2 µg/dl – pentru femei) au risc pentru dezvoltarea funcției hepatice anormale. În acest context, testarea nivelului Hb trebuie se fie considerată ca o parte a evaluării clinice a pacienților cu BFGNA [5].

Constatarea majoră a studiului lui *Takemi Akahane* a relevat faptul că nivelul ridicat al Hb reprezintă un predictor independent al BFGNA la femeile din Japonia. Autorii au raportat că nivelul Hb a fost mai mare la subiecții cu BFGNA, decât la cei care nu prezentau această patologie. Analiza multivariată a arătat că nivelul de Hb a corelat atât cu nivel feritinei, cât și cu rezistența la insulină (evaluată prin HOMA), indicând o mare probabilitate că nivelul Hb este asociat cu depozitele de fier și rezistența la insulină [99]. Într-un alt studiu

populațional, nivelul ridicat al Hb libere a fost asociat cu o prevalență mai mare a BFGNA [122]. Sursa de Hb liberă în ser nu a fost identificată, dar, probabil, este rezultatul hemolizei provocate de stresul oxidativ. Pe de altă parte, *Liu și colab.* [59] au raportat că nivelul Hb a fost ridicat în SHNA. Autorii au sugerat că stresul oxidativ crescut din SHNA ar putea induce exprimarea Hb și suprimarea stresului oxidativ de către Hb, fiind mecanismul care ar putea proteja hepatocitele de leziuni oxidative.

4.4.1.2 Coeficientul de variaţie a dimensiunii eritrocitelor în steatoza hepatică.

Coeficientul de variaţie a dimensiunii eritrocitelor (CVDE) (RDW – red blood cell distribution width) este măsurat automat și atestă variațiile dimensionale ale eritrocoitelor (anisocitoza) și este efectuată de rutină, fiind partea unei hemoleucograme standard [116]. Mai multe studii au remarcat că CVDE patologic a fost asociat cu un prognostic nefavorabil la pacienții cu diferite afecțiuni, inclusiv bolile cardiovasculare stabilite, cancer, boli respiratorii cronice, accidente vasculare cerebrale și boala celiacă [3,79]. *Kim și colab.* au încercat să prezinte asocierea dintre CVDE și gradul de fibroză în BFGNA [46]. În acest studiu retrospectiv, cros-secţional, subiecţii cu BFGNA au fost selectaţi pe baza examenului ecografic abdominal și istoricului de consum de alcool, dintr-un grup mare de persoane, care s-au prezentat pentru un examen medical de rutină. Gradul de fibroză a fost determinat în conformitate cu sistemele de apreciere noninvazive, care au inclus scorul BARD și scorul FIB-4. Apoi, a fost evaluată relația între CVDE și gradul de fibroză. Rezultatele au relevat că CVDE s-a majorat pas cu pas, odată cu creșterea gradului de fibroză și, în concluzie, nivelul înalt al CVDE a fost asociat cu fibroza avansată la pacienţii cu BFGNA. Limitarea principală a acestui studiu a fost absența biopsiei hepatice. Studiile longitudinale prospective, bazate pe biopsie, ar trebui să vizeze validarea performanței diagnostice a CVDE.

Unii autori sugerează că CVDE ar trebui să fie un marker inflamator, în anumite condiţii [15]. CVDE s-a dovedit a fi asociat cu activitatea bolii inflamatorii intestinale [18]. Inflamația cronică și stresul oxidativ duce la o creştere

a CVDE. Citokinele proinflamatorii inhibă maturarea eritrocitelor indusă de eritropoetină. Astfel, inflamaţia ar putea duce la anizocitoză prin eliberarea de celule sanguine roşii imature în circulaţia periferică [23]. Stresul oxidativ creşte fragilitatea eritrocitelor, scade rata de maturizare şi durata de viaţă a hematiilor. *Gülali Aktaş şi colab.* sugerează că creşterea CVDE la pacienţii cu steatoza hepatică comparativ cu martorii sănătoşi, nu este surprinzătoare, deoarece steatoza hepatică, este asociată cu o inflamaţie sub-clinică [35]. Acest studiu indică faptul că, la pacienţii cu BFGNA, comparativ cu persoanele sănătoase, CVDE a fost mai ridicat chiar dacă, în ambele grupe, nivelurile Hb au fost similare. În plus, asocierea inflamaţiei cronice cu stresul oxidativ constituie mecanismele directe, care mediază dezvoltarea fibrozei mai avansate în BFGNA.

4.4.1.3 Formele depozitării fierului şi BFGNA

În multe afecţiuni hepatice (hepatită cronică C, hepatita alcoolică, boala ficatului gras non-alcoolic, ciroza criptogenă ş. a.) se produce o acumulare de fier hepatic, dar mecanismele care stau la baza acestor procese sunt neclare. Distribuţia fierului hepatic în aceste afecţiuni hepatice poate fi prezentă într-unul din trei patterne diferite: depuneri de fier numai în hepatocite (HC), fierul localizat numai în SRE şi un model mixt de depuneri atât în HC, cât şi în SRE [14,20]. Gradul şi distribuţia încărcăturii de fier hepatic au fost investigate la o serie mare de pacienţi din SUA cu BFGNA, dovedită prin biopsie [68]. O treime dintre aceşti subiecţi (293/849, 34,5%) a prezentat depozite de fier la examenul histopatologic (coloraţia pentru fier). Fierul colorabil a fost prezent în toate cele trei modele histologice: numai HC (63/849, 7,4%), numai SRE (91/849, 10,7%) sau un model mixt HC/SRE (117/849, 16,3%). Acest studiu a relevat o relaţie nouă între severitatea bolii şi patternul depozitării fierului. Modelul depozitării în SRE a fost asociat cu evoluţia mai severă a bolii, inclusiv cu scorul de activitate a BFGNA mai înalt şi indicatorii clinici (creşterea transaminazelor şi diminuarea trombocitelor) mai modificaţi semnificativ în comparaţie cu alte modele de depozitare a fierului sau absenţa fierului colorabil histologic. Modelul mixt de depozitare a evidenţiat o severiatete intemediară şi modelul HC a fost asociat cu modificări histologice şi

clinice minimale. În contrast, un studiu, ce a evaluat 587 de pacienți italieni cu BFGNA, a arătat că modelul „predominant hepatocelular" de depozitare a fierului a fost asociat cu o probabilitate crescută cu fibroză>1, în comparație cu modelul SRE [108]. Cu toate acestea, o mulțime de diferențe notabile, cum ar fi dieta, ratele de obezitate și diversitatea etnică dintre cele două țări, contribuie, probabil, la rezultate diferite [50]. În plus, diferențele în proiectarea celor două studii, cum ar fi compararea diferitelor stadii ale fibrozei și modelelor de depozitare a fierului, explică, probabil, aceste date aparent contradictorii.

Mecanismele care conduc la apariția diferitelor modele de depunere a fierului la pacienții cu BFGNA nu sunt complet clare, ci sunt probabil multi-factoriale; sexul, vârsta, menstruația și adipozitatea influențează, probabil, depunerea globală a fierului în ficat [68]. *Nelson J.E.* și al. au presupus că localizarea depunerilor de fier hepatic în BFGNA poate fi, de asemenea, legată de regularea diferențială a hepcidinei (regulatorul-cheie al metabolismului fierului din organism) [68]. Nivelurile crescute de hepcidină hepatică sunt asociate cu retenția de fier în macrofagele hepatice (predominant în celulele Kupffer) [27]. În plus, datele recente sugerează că fierul, prin activarea factorului de transcripție redox sensibil, factorului-kB nuclear (FN-kB) în celulele Kupffer, ar putea contribui la creșterea severității și progresiei BFGNA prin activarea, în continuare, a căilor proinflamatorii, profibrogenice și citotoxice [106,119,120]. Prin contrast, depunerea de fier în pattern HC în BFGNA, similară cu cea observată la hemocromatoză, ar putea fi asociată cu scăderea nivelurilor de hepcidină circulantă, datorată mutațiilor în genele fierum regulatoare, cum ar fi HFE, TFR2 sau cele care reglează calea SMAD / BMP / HJV.

4.4.1.4 Hepcidin este un regulator central al homeostaziei fierului

Descoperirea hepcidinei, peptidul circulator, ce conține 25 de aminoacizi, s-a dovedit a fi o descoperire importantă pentru înțelegerea homeostaziei fierului. Această proteină, inițial, descoperită datorită proprietăților sale antimicrobiene, joacă un rol central în metabolismul fierului prin legare și degradare a ferroportinei, exportatoare unice ale fierului celular, astfel reglementând efluxul de fier din enterocite, macrofage și hepatocite [19,70]. Nivelul hepci-

dinei va depinde de starea rezervelor de fier [113], nivelul transferinei plasmatice [28,31,89], prezenţa citokinelor proinflamatorii (IL6,IL1) [56,117], a diferiţilor factori fiziologici – hipoxia [17], eritropoeza [81], prezenţa stresului în riticulumul endoplasmatic [17,37]. Creşterea activităţii hepcidinei în ficat sau în ţesutul adipos este influenţată de fier, obezitate şi nivelurile citokinelor, precum TNF-α şi IL-6 [73]. Sunt necesare studii suplimentare pentru a defini influenţa diferitelor patologii hepatice asupra mecanismelor regulatorii ale hepcidinei.

4.4.1.5 Hiperferitinemia „metabolică" asociată cu BFGNA

Pacienţii cu BFGNA au, adesea, un nivel ridicat de feritină serică. *Zelber-Sagi și colab.* [129] au demonstrat că BFGNA este o determinantă majoră a nivelului crescut de feritină serică. Asocierea dintre nivelul feritinei serice şi nivelul insulinei este mult mai evidentă la pacienţii cu BFGNA, decât la cei cu funcţia hepatică normală. Multe studii au sugerat că nivelul feritinei serice este markerul pentru rezistenţa la insulină [41]. În plus, creșterea, propriu-zisă, a nivelului feritinei serice a fost raportată ca un predictor independent de afectare hepatică (fibroză hepatică severă/SHNA), la pacienţii cu BFGNA dovedită prin biopsie [50,107]. Celule hepatice stelate activate, au receptori specifici pentru feritină. S-a presupus că feritina acționează ca un cytokin cu activitatea proinflamatorie, ce reglează fibrogeneza prin FN – kB – mediatorul critic al răspunsului inflamator [84]. Probabil, coexistența steatozei cu factorii genetici şi nutriţionali, poate compromite capacitatea de a realiza o apărare antioxidantă eficientă, favorizând fibrogeneza.

4.4.1.6 Sindromul dismetabolic de supraîncărcare cu fier şi BFGNA

Definiția sindromului dismetabolic de supraîncărcare cu fier (SDSF) (the dysmetabolic iron overload syndrome – DIOS) s-a bazat pe prezenţa a două sau mai multe componente ale SMet, steatoza, saturaţia normală a transferinei şi supraîncărcarea moderată hepatică cu fier (afectarea predominant sinusoidală) [69]. Patogeneza este legată de alterarea transportului fierului, asociată cu steatoza, rezistenţa la insulină şi inflamație subclinică, adesea, în prezenţa unor factori predispozanţi genetici. SDSF este detectat în aproxima-

tiv o treime dintre pacienții cu BFGNA și SMet. Pacienții cu SDSF înregistrează un ușor exces de fier hepatic cu un pattern predominant mixt sinusoidal, cu retenție de fier în macrofage și cu un defect de reciclare a fierului [68], care influențează istoricul natural al patologiei hepatice, prin inducerea stresului oxidativ în hepatocite și activarea celulelor hepatice stelate. *Ruivard M. și colab.* au raportat că, în SDSF, absorbția fierului scade și nivelul hepcidinei (hormonul ce diminuează absorbția intestinală a fierului și reciclarea lui din macrofage) este crescută, comparativ cu martorii sănătoși [86]. SDSF poate facilita progresia bolilor cardiovasculare, contribuind la recrutarea și activarea macrofagelor în cadrul leziunilor arteriale [104].

4.4.1.7 Relația dintre fier și metabolismul insulinei

Asocierea frecventă dintre steatoza hepatică și supraîncărcarea cu fier este cunoscut sub numele de supraîncărcare hepatică cu fier, asociată cu rezistență la insulină [22]. Există dovezi ample că depozitele de fier ale organismului influențează acțiunea insulinei. Insulina stimulează sinteza feritinei și facilitează absorbția fierului [39], și invers, fierul reduce metabolismul și extracția hepatică a insulinei, ceea ce duce la hiperinsulinemie periferică, și poate crește stresul oxidativ celular, care inhibă acțiunile insulinei. Hiperinsulinemia, rezistența la insulină și/sau diabetul zaharat sunt frecvente la pacienții, care prezintă supraîncărcare cu fier [9,22]. Cu toate că mecanismele, prin care fierul poate afecta semnalizarea insulinei, sunt, în prezent, necunoscute, există mai multe ipoteze potențiale pentru a explica aceste observații clinice. Un studiu recent a determinat că celulele β ale pancreasului exprimă hepcidină, sugerând un rol potențial nu numai în homeostazia glucozei, ci și în homeostazia fierului [52]. În plus, (apo) feritina și fierul au fost detectate în celulele β [47,52,60]. Aceste celule sunt, în special, sensibile la leziuni oxidative și stres oxidativ prelungit, care s-a dovedit că inhibă secreția insulinei din pancreas [102]. Fierul seric și transferina pot contribui la rezistența la insulină prin creșterea lipolizei adipocitelor [87] și reducerea absorbției glucozei [53]. Depozitele de fier crescute inhibă, de asemenea, extracția și metabolizarea insulinei în ficat [71]. Fierul scade capacitățile de legare a receptorului de insulină și, prin urmare, poate

modifica, în continuare, reglementarea semnalizării insulinei și exacerba rezistența la insulină [12]. Stresul oxidativ, indus de fier, poate cauza inflamația, care a fost implicată ca fiind factor major de rezistență la insulină. Tumor necrosis factor alfa, un mediator inflamator comun al SOR induse de fier și BFGNA, diminuează nivelul insulinei prin reducerea expresiei transportorului de glucoză 4 (GLUT4 – of glucose transporter 4) și fosforilarea substratului 1 al receptorului de insulină (IRS-1 – insulin receptor substrate 1) [51]. Datele suplimentare, care denotă rolul fierului în dezvoltarea și propagarea rezistenței la insulină, sunt asigurate de mai multe studii, care arată că diminuarea cantității fierului prin flebotomie îmbunătățește acțiunea insulinei, în mai multe tulburări clinice, asociate cu rezistența la insulină, inclusiv diabetul zaharat, sindromul metabolic și SHNA.

4.4.1.8 Efectele fierului asupra metabolismului lipidic

Există un număr tot mai mare de dovezi că fierul poate modifica metabolismul lipidic, posibil prin hepcidină. Recent, mai multe expresii de gene proteomice și hepatice au arătat legături între homeostazia fierului și metabolismul lipidic. Două studii au evidențiat o asociere pozitivă între expresia hepcidinei hepatice (care este invers corelată cu depozitele de fier din organism) și nivelurile serice totale ale colesterolului și trigliceridelor [8,66] sau LDL [8] la subiecți cu BFGNA. Elucidarea relației dintre fier și metabolismul lipidic, la modelele animale, constituie o dovadă provocatoare. La un model de șobolani cu supraîncărcarea cu fier hepatic, s-a demonstrat prezența biosintezei crescute a colesterolului [32]. Observații „in vitro" au arătat că lanțurile grele sau ușoare ale feritinei (proteina majoră de stocare a fierului) inhibă secreția de apolipoproteină B prin intermediul unui mecanism post-translațional, prin creșterea degradării apolipoproteinei în reticulumul endoplasmatic (RE), relevând un mecanism care, potențial, leagă metabolismul fierului și al lipidelor [38]. Mai multe cercetări sunt necesare, în acest domeniu, pentru a elucida, în continuare, relația dintre fier și metabolismul lipidelor în contextul BFGNA și progresiei spre SHNA.

4.4.1.9 Efectele lipidelor asupra sintezei hemului și metabolismului fierului

Ficatul este un organ important pentru metabolismul fierului și al lipidelor. Dereglarea metabolismului grăsimilor, în cazul steatozei hepatice, este asociat cu supraproducția de lipoproteine cu densitate joasă, lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL) și trigliceride. Oxidarea LDL joacă un rol esențial în dezvoltarea aterosclerozei.

În funcție de efectul asupra sintezei hemului, fosfolipidele au fost împărțite în trei grupe. *Prima grupă* de fosfolipide, cea care conține colină, lecitină și sphingomyelin, are efecte inhibitorii asupra sintezei hemului sau accelerează ușor sinteza acestuia. *Al doilea grup* sunt fosfolipide acide și anume fosfatidiletanolamină, cardiolipină, acidul fosfatidic și fosfatidilinozitol, sunt activatori puternici ai sintezei și intensitatea de activare a fost dependentă de aciditatea fosfolipidelor. *Al treilea grup* conține lysofosfolipide, și anume lizolecitină, lizofosfatidiletanolamină și sfingosylfosphorylcholine activează cel mai eficient sinteza hemului (Figura 4.3).

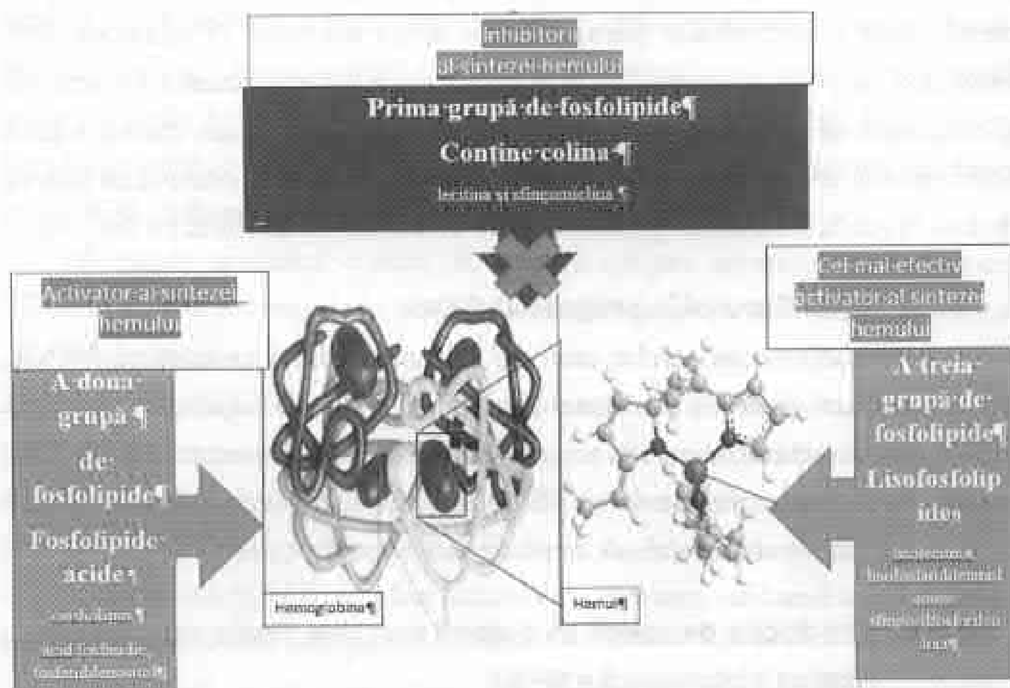


Figura 4.3. Influența lipidelor asupra sintezei hemului. *În funcție de efectul asupra sintezei hemului, fosfolipidele au fost împărțite în trei grupe: 1) fosfolipide ce conțin colina; 2) fosfolipide acide; 3) lysofosfolipide*

A fost propus un mecanism de activare a fosfolipidelor, în care partea anionică hidrofilă a lipidelor din molecula lipoproteinei atrage fier bivalet. După ce a fost deposedat de apa solvatară, fierul bivalent este transferat în partea hidrofobă a moleculei de enzimă și este inserată în porfirină. *Yoneyama și colab.* [126] au raportat că fosfolipidele mai acide, inclusiv fosfatidiletanoiamina, sunt activatori puternici ai protohemeferrolyasei – enzimei mitocondriale, care transferă fier bivalent în protoporfirină, formând hem. În plus, sinteza hemului poate fi argumentată prin prezența fosfoetanolaminei acide. Rezistența acestui compus la un anumit tip de hidroliză fosfolipazică, prezența unui acid gras și proprietățile fizice generale ale fosfoetanolaminei influențează calitățile membranelor celulare și subcelulare. Alterarea permeabilității membranei poate contribui la activitatea glyconeogenică a celulelor. *Shug și colab.* [91] au remarcat că sinteza crescută a hemului ar putea fi legată de creșterea glyconeogenezei.

Green and Fleischer [34] arată că fosfolipidele joacă un rol important în transportul de electroni, fosforilarea oxidativă și transportul activ al ionilor prin membranele mitocondriale, participând în lanțul respirator al mitocondriilor. *Berteli și colab.* [11] au raportat că există o corelație între activitatea respiratorie și conținutul de fosfolipide în celulă. Această corelare se poate datora rolului fosfolipidelor în sinteza hemului. În 1971, *Peng YM și Elson E.* observă că sinteza de fosfolipide la *Tetrahymena pyriformis* crește în mediul suplimentat cu fier [78].

4.4.2 Rolul fierului în progresiei SHNA

Supraîncărcarea ușoară hepatică cu fier este frecvent asociată cu SHNA, fibroză avansată și ciroză. Cu toate acestea, rolul fierului hepatic în progresia SHNA rămâne controversat. În timp ce unele studii au constatat că de la 20% până la 62% dintre persoanele cu BFGNA prezintă dovezi de supraîncărcare cu fier, alte studii nu au reușit să demonstreze o astfel de relație [83,127].

4.4.2.1 Producția de specii de oxigen reactive poate crește severitatea histologică a SHNA

Consecințele histopatologice ale supraîncărcării cu fier a ficatului sunt considerate că țin de producerea SOR; SOR inițiază o cascadă de stres oxidativ

care provoacă peroxidarea lipidelor, disfuncția mitocondrială, a RE, necroinflamarea și apoptoza [80]. Mai multe studii au demonstrat o legătură între SOR fier induse și creșterea severității bolii. De exemplu, tiorredoxina serică, un marker al stresului oxidativ, a fost semnificativ crescută în SHNA, față de pacienții cu steatoză simplă și al cărei nivel a fost redus după flebotomie terapeutică [67]. În plus, s-a constatat că nivelurile de tiorredoxină serică au fost semnificativ corelate cu nivelurile serice ale feritinei.

Reactanții de fază acută, împreună cu factorul de creștere transformator-β (TGF-β), sunt considerați mediatori primari ai inflamației și răspunsului fibrogenetic din ficat [36,44]. Un eveniment-cheie, în această cascadă de fibrogeneză paracrină, este activarea celulelor stelate din ficat. Schimbările morfologice transformă celulele stelate, care, în stare de repaus, sunt celule de stocare, în miofibroblaști proliferativi, ce produc componente-cheie ale matrixului extracelular, precum colagenul de tip I și III [25]. *Otogawa și colab.* atestă că flebotomia, provocând diminuarea conținutului de fier în organism, duce la clearance-ul fierului din celulele Kupffer, concomitent, se reduc nivelurile serice ale peroxidării lipidice, hidroxiprolinei (markerul al fibrozei), colagenului, depunerii actinei alfa din musculatura netedă și diminuarea apoptozei [74]. Depozitarea fierului în celulele Kupffer facilitează progresia SHNA prin creșterea producerii de SOR, inflamația și fibroza.

Influențele nivelului crescut al fierului asupra severității și progresiei BFGNA au fost investigate în mai multe studii. *George și colab.* [29] au raportat că nivelul ridicat al fierului hepatic a fost asociat cu creșterea fibrozei hepatice la pacienții cu BFGNA. Cu toate acestea, mecanismul efectului necroinflamator al concentrației crescute de fier hepatic nu este pe deplin înțeles. Producția speciilor reactive de oxigen, care este legată de efectul stimulant al Fe^{3+} asupra peroxidării lipidice dependente de Fe^{2+}. *Fujita și colab.*, arată că supraîncărcarea cu fier a ficatului, în SHNA, a fost asociată cu alterarea oxidativă a ADN hepatic și intensitatea steatozei [26].

Bacon și colab. [4] au raportat asocierea dintre nivelul ridicat al feritinei și saturației transferinei serice și creșterea acumulării hepatice a fierului la pacienți cu SHNA. În două studii diferite din Japonia, nivelurile crescute de feritină se-

rică și supraîncărcarea hepatică cu fier au fost menționate la pacienții cu SHNA și asociate cu severitatea fibrozei hepatice [72,96]. *Liu și colab.* [59] au remarcat că Hb este exprimată în hepatocite și nivelurile de Hb sunt crescute în SHNA (în SHNA stresul oxidativ este exprimat). Autorii evidențiază: creșterea stresului oxidativ activează expresia Hb și superexpresia Hb suprimă stresul oxidativ în celulele HepG2. Aceste constatări sugerează ca Hb poate juca un rol de protecție în SHNA. *Xu și colab.* [58,122] arată că pacienții cu BFGNA prezintă nivelul Hb serice semnificativ mai ridicat decât persoanele sănătoase. Un studiu din Turcia [43] denotă că grosimea mediană-intimă a carotidei la pacienții cu BFGNA cu nivelul Hb mai mare de 158g/l a fost mai mare decât la cei cu Hb mai mică de 158 g/l. Autorii studiului concluzionează că creșterea nivelului Hb, la pacienții cu BFGNA, poate crește riscurile patologiei cardiovasculare. Un alt studiu prospectiv, din 2012, evaluând 6944 de indivizi sănătoși timp de 3 ani, remarcă – pacienții cu nivelul Hb mai ridicat la începutul urmăririi au avut o incidență mai mare a BFGNA [128]. *Yilmaz și colab.* [125] sugerează că nivel Hb mai mare de 144g/l este un predictor al SHNA la pacienții cu BFGNA. La rândul său, *Beton și colab.* [10] relevă că reducerea nivelului fierului, datorită flebotomiei, a dus la o îmbunătățire semnificativă a scorului de activitate a BFGNA și poate îmbunătăți histologia hepatică la acest grup de pacienți.

Supraîncărcarea cu fier la mamifere, adesea, a fost asociată cu leziunile hepatice, fibroza și ciroza hepatică, care sunt urmate de boli cardiace, patologii endocrine, artropatii, osteoporoză și pigmentarea tegumentelor. *Wu Y. și colab.,* în studiul lor, evaluează modelul bolii ficatului gras non-alcoolic indus de acizii grași liberi (AGL) și de fier, explorând mecanismele efectul sinergic al AGL și Fe (2+) în patogeneza BFGNA [118]. În celulele de carcinom hepatic uman, HepG2 acid oleic și Fe (2+) poate institui modelul celulei hepatice din BFGNA. Acizii grași liberi și fierul ar putea fi implicate în patogeneza BFGNA, intervenind în β-oxidarea acizilor grași. Astfel, alterarea metabolismului fierului trebuie analizată cu atenție, deoarece Fe este un element cu două fețe, care poate avea efecte pozitive sau negative asupra celulei, în funcție dacă acesta servește ca un micronutrient sau ca un catalizator al reacțiilor cu radicalii liberi.

4.4.2.2 Terapia ce duce la diminuarea conținutul de fier din organism – un tratament eficient pentru SHNA

Câteva studii au investigat efectul flebotomiei la pacienții: 1) cu diabet zaharat de tip 2, suspectați pentru BFGNA [21]; 2) cu SHNA dovedită prin biopsie fără dereglarea toleranței la carbohidrați [110]; 3) la pacienții cu BFGNA și hiperferitinemia [109] și 4) la pacienții cu BFGNA dovedită prin biopsie și conținutul fierului hepatic crescut [1,67,95]. *Valenti și colab.* au comparat utilitatea clinică a flebotomiei, în combinație cu consilierea privind modificarea stilului de viață cu prezența numai a consilierii, într-o serie mare de pacienți, cu BFGNA [111] și relatează că combinația flebotomiei cu consilierea a fost superioară consilierii singure în îmbunătățirea sensibilității la insulină și reducerea nivelului aminotransferazelor serice. Toate aceste studii indică faptul că eliminarea fierului din organism reduce nivelul seric al feritinei, îmbunătățește nivelurile enzimelor hepatice, sensibilitatea la insulină, măsurată prin evaluarea modelului homeostaziei pentru rezistența la insulină (HOMA-IR).

Alte studii asupra pacienților cu BFGNA, la care s-a efectuat venesecție, au determinat scăderea semnificativă a nivelului seric al TNF-alfa [1] și markerilor stresului oxidativ [26,67]. În plus, rezultatele obținute de *Nelson J.E.* și colab. sugerează că flebotomia poate crește sensibilitatea hepatică și periferică la insulină, îmbunătăți funcția celulei β și reduce nivelurile plasmatice ale lipidelor [68]. *Otagawa și colab.* au confirmat beneficiile terapiei, care duce la diminuarea conținutului de fier în organism, folosind chelatorii de fier la modele animale cu SHNA [74]. *Kaji și colab.* au investigat efectele terapeutice combinate al losartanului (LOS) (blocant al receptorilor de angiotensină-II de tip I) și deferasiroxului (DSX) (chelator de fier), privind progresia SHNA la șobolani [42]. Tratamentul cu LOS și DSX au dus la scăderea markerilor stresului oxidativ (malondealdihidei), diminuarea gradului de fibroză (evaluată histologic), expresia genelor profibrogenice și inhibarea activării celulelor stealate, comparativ cu grupa de control și grupele care au primit numai câte un preparat. Astfel, o serie de studii sugerează că depleţiunea de fier prin flebo-

tomic sau chelarea fierului este sigură și eficientă în îmbunătățirea mai multor biomarkeri ai activității SHNA, ce furnizează dovezi indirecte că depozitele crescute de fier contribuie la severitatea bolii.

Așadar, creșterea depunerii de fier în ficat este frecventă în BFGNA. Fierul poate contribui atât la dezvoltarea inițială a steatozelor, cât și la progresia bolii până la SHNA și ciroza printr-o varietate de mecanisme patogene, cum ar fi producția de SOR, modificarea semnalizării insulinei și dereglarea metabolizării lipidelor. Cu toate acestea, sunt necesare studii suplimentare pentru a determina efectele locale ale depunerii de fier asupra mediului celular hepatic.

Factorii etnici, genetici, nutriționali și alți factori demografici pot influența patogenicitatea fierului în BFGNA. Mutațiile în gena hemocromatozei HFE și, eventual, alte gene ce reglementează metabolismul fierului pot contribui la creșterea depunerii de fier și, potențial, fie direct, fie indirect, joacă un rol în patogeneza BFGNA.

Asocierea BFGNA cu supraîncărcarea hepatică cu fier, deschide noi perspective cu privire la o posibilă legătură între excesul de fier, ateroscleroza, patologia cardiovasculară și suscită întrebări cu privire la mecanismul parenchimatos de încărcare cu fier, în prezența valorilor normale de saturare a transferinei.

Deplețiunea de fier prin flebotomie sau folosind chelatorii de fier s-a dovedit a fi un tratament sigur și eficient pentru BFGNA/SHNA în câteva studii mici. Cercetările viitoare privind înțelegerea efectelor fierului asupra dezvoltării BFGNA vor oferi baza pentru punerea în aplicare a studiilor clinice mai mari, ce vizează subiecții, care ar putea beneficia cel mai mult de terapia prin flebotomie.

Bibliografia:

1. AIGNER E., THEURL I., THEURL M. et al. *Pathways underlying iron accumulation in human nonalcoholic fatty liver disease.* Am J Clin Nutr. 2008; 87:1374–83.
2. ALAYASH A.I., PATEL R.P., CASHON R.E. *Redox reactions of hemoglobin and myoglobin: biological and toxicological implications.* Antioxid Redox Signal 2001; 3: 313-327.
3. ANI C., OVBIAGELE B. *Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke.* J Neurol Sci. 2009; 277(1-2):103-8.
4. BACON B.R., FARAHVASH M.J., JANNEY C.G., NEUSCHWANDER-TETRI B.A. *Non-alcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity.* Gastroenterology 1994; 107:1103–1109.
5. BAI C.H., WU M.S., OWAGA E., CHENG S.Y., PAN W.H., CHANG J.S. *Relationship between hemoglobin levels and risk for suspected non-alcoholic fatty liver in Taiwanese adults.* Chin J Physiol. 2014 Oct 31;57(5):286-94. doi: 10.4077/CJP.2014.BAD280.
6. BALLA G., JACOB H.S., EATON J.W., BELCHER J.D., VERCELLOTTI G.M. *Hemin: a possible physiological mediator of low density lipoprotein oxidation and endothelial injury.* Arterioscler Thromb 1991; 11:1700–1711.
7. BALLA J., VERCELLOTTI G.M., NATH K., YACHIE A., NAGY E., EATON J.W., BALLA G. *Haem, haem oxygenase and ferritin in vascular endothelial cell injury.* Nephrol Dial Transplant 2003; 18 (Suppl 5):8–12.
8. BARISANI D., PELUCCHI S., MARIANI R. et al. *Hepcidin and iron-related gene expression in subjects with Dysmetabolic Hepatic Iron Overload.* J Hepatol. 2008; 49:123–33.
9. BARTON J.C., ACTON R.T., LEIENDECKER-FOSTER C. et al. *Characteristics of participants with self-reported hemochromatosis or iron overload at HEIRS study initial screening.* Am J Hematol. 2008; 83:126–32.
10. BEATON M.D., CHAKRABARTI S., LEVSTIK M., SPEECHLEY M., MAROTTA P., ADAMS P. *Phase II clinical trial of phlebotomy for non-alcoholic fatty liver disease.* Aliment Pharmacol Ther 2013; 37:720–729.

11. BERTELI E.I., CASTELLI A., BARBORESI G. *Studies on the lipids of S. cerevisiae during the growth phases.* Italian J. Biochem. 1969; 18: 91.
12. BERTELSEN M., ANGGARD E.E., CARRIER M.J. *Oxidative stress impairs insulin internalization in endothelial cells in vitro.* Diabetologia. 2001; 44:605–13.
13. BODDI M., TARQUINI R., CHIOSTRI M., MARRA F., VALENTE S., GIGLIOLI C. et al. *Non-alcoholic fatty liver in non-diabetic patients with acute coronary syndromes.* Eur J Clin Invest 2013; 43:429–438.
14. BRUNT E.M. *Pathology of hepatic iron overload.* Semin Liver Dis. 2005; 25:392–401.F
15. CAKAL B., AKOZ A.G., USTUNDAG Y., YALINKILIC M., ULKER A., ANKARALI H. *Red Cell Distribution Width for Assessment of Activity of Inflammatory Bowel Disease.* Digest Dis Sci. 2009; 54(4):842-7.
16. CHOI J.W., KIM S.K. and PAI S.H. *Changes in serum lipid concentrations during iron depletion and after iron supplementation.* Ann. Clin. Lab. Sci. 2001;31: 151-156.
17. CHOI S.O., CHO Y.S., KIM H.L., PARK J.W. *ROS mediate the hypoxic repression of the hepcidin gene by inhibiting C/EBPalpha and STAT-3.* Biochem Biophys Res Commun. 2007; 356:312–7.
18. CLARKE K., SAGUNARTHY R., KANSAL S. *Rdw As An Additional Marker In Inflammatory Bowel Disease/Undifferentiated Colitis Dig Dis Sci 2008;* 53: 2521-2523.
19. De DOMENICO I., WARD D.M., LANGELIER C. et al. *The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation.* Mol Biol Cell. 2007; 18:2569–78.
20. DEUGNIER Y., TURLIN B. *Pathology of hepatic iron overload.* World J Gastroenterol. 2007; 13:4755–60.
21. FACCHINI F.S., HUA N.W., STOOHS R.A. *Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of non-alcoholic fatty liver disease.* Gastroenterology. 2002; 122:931–9.
22. FERNANDEZ-REAL J.M., LOPEZ-BERMEJO A., RICART W. *Cross-talk between iron metabolism and diabetes.* Diabetes. 2002; 51:2348–54.
23. FÖRHÉCZ Z., GOMBOS T., BORGULYA G., POZSONYI Z., PROHÁSZ-

KA Z., JÁNOSKUTI L. *Red cell distribution width: a powerful prognostic marker in heart failure.* Eur J Heart Fail 2010; 12:415.

24. FRASER A., HARRIS R., SATTAR N., EBRAHIM S., SMITH G.D., LAWLOR D.A. *Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27:2729-35. [Erratum, Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28(2):e14.
25. FRIEDMAN S.L. *Mechanisms of hepatic fibrogenesis. Gastroenterology.* 2008; 134:1655–69.
26. FUJITA N., MIYACHI H., TANAKA H. et al. *Iron overload is associated with hepatic oxidative damage to DNA in non-alcoholic steatohepatitis.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009; 18:424–32.
27. GANZ T. *Hepcidin–a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages.* Best Pract Res Clin Haematol. 2005; 18:171–82.
28. GAO J., CHEN J., KRAMER M. et al. *Interaction of the hereditary hemochromatosis protein HFE with transferrin receptor 2 is required for transferrin-induced hepcidin expression.* Cell Metab. 2009; 9:217–27.
29. GEORGE D.K., GOLDWURM S., MACDONALD G.A., COWLEY L.L., WALKER N.I., WARD P.J. et al. *Increased hepatic iron concentration in non-alcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis.* Gastroenterology 1998; 114:311-318.
30. GOESSLING W., MASSARO J.M., VASAN R.S., D'AGOSTINO R.B. SR., ELLISON R.C., FOX C.S. *Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease.* Gastroenterology 2008; 135:1935-44.
31. GOSWAMI T., ANDREWS N.C. *Hereditary hemochromatosis protein, HFE, interaction with transferrin receptor 2 suggests a molecular mechanism for mammalian iron sensing.* J Biol Chem. 2006; 281:28494–8.
32. GRAHAM R.M., CHUA A.C., CARTER K.W. et al. *Hepatic iron loading in mice increases cholesterol biosynthesis.* Hepatology. 2010; 52:462–71.
33. GREEN A., BASILE R., RUMBERGER J.M. *Transferrin and iron induce insulin resistance of glucose transport in adipocytes.* Metabolism. 2006; 55:1042–5.

34. GREEN D.E., FLEISCHER S. *The role of lipids in mitochondrial electron transfer and oxidative phosphorylation*. Biochim. Biophys. Acta 1963;70: 554.
35. GÜLALI A., AYTEKIN A., BUKET K., HALUK Ş., ÜMMÜGÜL Ü., MEVLÜT K., VILDAN T., YUSUF Y.. *Mean Platelet Volume and Red Cell distribution width in Hepatosteatosis*. Natl J Med Res 2013; 3(3): 264-266.
36. HANADA T., YOSHIMURA A. *Regulation of cytokine signaling and inflammation*. Cytokine Growth Factor Rev. 2002; 13:413–21.
37. HARRISON-FINDIK D.D., SCHAFER D., KLEIN E. et al. *Alcohol metabolism-mediated oxidative stress down-regulates hepcidin transcription and leads to increased duodenal iron transporter expression*. J Biol Chem. 2006;281:22974–82.
38. HEVI S., CHUCK S.L. *Ferritins can regulate the secretion of apolipoprotein B*. J Biol Chem. 2003; 278:31924–9.
39. HSIAO T.J., CHEN J.C. and WANG J.D. *Insulin resistance and ferritin as major determinants of non-alcoholic fatty liver disease in apparently healthy obese patients*. Int. J. Obes. 28: 167-172, 2004.
40. JIA L., BONAVENTURA C., BONAVENTURA J., STAMLER J.S. *S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control*. Nature 1996; 380:221–226.
41. JIANG R., MANSON J.E., MEIGS J.B., MA J., RIFAI N., HU F.B. *Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women*. JAMA 2004; 291: 711-717.
42. KAJI K., YOSHIJI H., KITADE M. et al. *Combination treatment of angiotensin II type I receptor blocker and new oral iron chelator attenuates progression of non-alcoholic steatohepatitis in rats*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2011; 300:G1094–104.
43. KARA M., GENÇ H., DOĞRU T., BAĞCI S. *Comparison of the asymmetric dimethyl arginin levels and carotid intima media thickness with hemoglobin levels in patients with non-alcholic fatty liver disease*. Gulhane Med J 2012; 54:40–48.
44. KERSHENOBICH S.D., WEISSBROD A.B. *Liver fibrosis and inflammation*. A review Ann Hepatol. 2003;2:159–63.
45. KIM H.C., KIM D., HUH K.B. *Association between nonalcoholic fatty liver disea-*

se and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome. Atherosclerosis 2009;2 04:521-5.

46. KIM S.U., HAN K.H., AHN S.H. *Non-invasive assessment of liver fibrosis: the gap between ideal and real.* J Gastroenterol Hepatol 2011; 26:937-939.
47. KISHIMOTO M., ENDO H., HAGIWARA S. et al. *Immunohistochemical findings in the pancreatic islets of a patient with transfusional iron overload and diabetes: case report.* J Med Invest. 2010; 57:345–9.
48. KOTRONEN A., YKI-JÄRVINEN H. *Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:27-38.
49. KOWDLEY K.V. T*he role of iron in nonalcoholic fatty liver disease: the story continues.* Gastroenterology. 2010; 138:817–9.
50. KOWDLEY K.V., BELT P., WILSON L.A., YEH M.M., NEUSCHWANDER-TETRI B.A., CHALASANI N. et al. *Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease.* Hepatology 2012; 55:77-85.
51. KRAWCZYK M., BONFRATE L., PORTINCASA P. *Non-alcoholic fatty liver disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010; 24:695–708.
52. KULAKSIZ H., FEIN E., REDECKER P. et al. *Pancreatic beta-cells express hepcidin, an iron-uptake regulatory peptide.* J Endocrinol. 2008; 197:241–9.
53. KWAAN H.C., WANG J. *Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities.* Semin Thromb Hemost 2003; 29: 451-458.
54. LAUFFER R.B. *Iron stores and the international variation in mortality from coronary artery disease.* Med Hypotheses 1991; 35:96–102.
55. LECUBE A., HERNANDEZ C. and SIMO R. *Glucose abnormalities in non-alcoholic fatty liver disease and chronic hepatitis C virus infection: the role of iron overload.* Diabetes-Metab. Res. Rev. 2009; 25: 403-410.
56. LEE P., PENG H., GELBART T. et al. *Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6.* Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102:1906–10.
57. LEUNG T.M., TIPOE G.L., LIONG E.C., LAU T.Y., FUNG M.L., NANJI A.A. *Endothelial nitric oxide synthase is a critical factor in experimental liver fibrosis.* Int J Exp Pathol 2008; 89: 241-250.

58. LI Y., XU C., YU C., XU L., MIAO M. *Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study*. J Hepatol 2009; 50:1029–1034.

59. LIU W., BAKER S.S., BAKER R.D., NOWAK N.J., ZHU L. *Upregulation of hemoglobin expression by oxidative stress in hepatocytes and its implication in non-alcoholic steatohepatitis.* PLoS One 2011; 6: e24363

60. MacDONALD M.J., COOK J.D., EPSTEIN M.L., FLOWERS C.H. *Large amount of (apo)ferritin in the pancreatic insulin cell and its stimulation by glucose*. FASEB J. 1994; 8:777–81.

61. MAINOUS A.G. 3rd, WELLS B.J., KOOPMAN R.J., EVERETT C.J., GILL J.M. *Iron, Lipids, and Risk of Cancer in the Framingham Offspring Cohort.* Am J Epidemiol. 2005 Jun 15;161(12):1115-22.

62. MARRA F., BERTOLANI C. *Adipokines in liver diseases*. Hepatology 2009; 50:957–969.

63. MATIKAINEN N., MÄNTTÄRI S., WESTERBACKA J. et al. *Postprandial lipemia associates with liver fat content.* J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:3052

64. MAVROGIANNAKI A.N., MIGDALIS I.N. *Non-alcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus and cardiovascular disease: newer data.* Int J Endocrinol 2013; 2013:450639.

65. McKIMMIE R.L., DANIEL K.R., CARR J.J., BOWDEN D.W., FREEDMAN B.I., REGISTER T.C. et al. *Hepatic steatosis and subclinical cardiovascular disease in a cohort enriched for type 2 diabetes: the Diabetes Heart Study*. Am J Gastroenterol 2008; 103:3029–3035.

66. MITSUYOSHI H., YASUI K., HARANO Y. et al. *Analysis of hepatic genes involved in the metabolism of fatty acids and iron in nonalcoholic fatty liver disease.* Hepatol Res. 2009; 39:366–73.

67. NAKASHIMA T., SUMIDA Y., FURUTANI M. et al. *Elevation of serum thioredoxin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatol Res. 2005; 33:135–7.

68. NELSON J.E., KLINTWORTH H., KOWDLEY K.V. *Iron Metabolism in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Curr Gastroenterol Rep 2012;* 14: 8-16. DOI 10.1007/s11894-011-0234-4.

69. NELSON J.E., WILSON L., BRUNT E.M., YEH M.M., KLEINER D.E., UNALP-ARIDA A. et al. *Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease.* Hepatology 2011; 53:448–457.
70. NEMETH E., TUTTLE M.S., POWELSON J. et al. *Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization.* Science 2004, 306:2090–2093.
71. NIEDERAU C., BERGER M., STREMMEL W. et al. *Hyperinsulinaemia in non-cirrhotic haemochromatosis: impaired hepatic insulin degradation?* Diabetologia. 1984; 26:441–4.
72. OKANOUE T., YAMAUCHI N., FURUTANI M., HIROHAMA A., SUMIDA Y., NAKASHIMA T. *Predictors of non-alcoholic steatohepatitis in Japanese patients: thioredoxin and NASH.* In: Okita K, editor. NASH and nutritional therapy. Tokyo, Japan: Springer; 2005. pp. 64–72.
73. OLIVEIRA S.J., PINTO J.P., PICAROTE G. et al. *ER stress-inducible factor CHOP affects the expression of hepcidin by modulating C/EBPalpha activity.* PLoS One. 2009; 4:e6618.
74. OTOGAWA K., KINOSHITA K., FUJII H. et al. *Erythrophagocytosis by liver macrophages (Kupffer cells) promotes oxidative stress, inflammation, and fibrosis in a rabbit model of steatohepatitis: implications for the pathogenesis of human no-nalcoholic steatohepatitis.* Am J Pathol 2007, 170:967–980.
75. PELTEC A., IVANOV V., CUROCICHIN GH., DUMBRAVA V., MUNTEANU A. *Is hemoglobine level predicted the stage of non-alcoolic fatty liver disease unrelated with the metabolic syndromes. 24th Annual Conference of APASL March 12-15, 2015, Istambul Turkey.* Hepatology International, 2015, vol. 9, suppl. 1, p. S117. ISSN 1936-0541. Impact factor 1,78.
76. PELTEC A., IVANOV V., DUMBRAVA V., CUROCICHIN G., POPOVICI M. *Is hemoglobin level predicted the stage of non-alcoolic fatty liver disease unrelated with the metabolic syndromes?* Материалы 20 Российской Гастроэнтерологической недели. В: Российском журнале Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. Москва, 2014, том XXIV, №5, прилож. № 223, p. 61. ISSN 1382-4376. Impact factor 0.835.

77. PELTEC A., IVANOV V., DUMBRAVA V., POPOVICI M. *May hemoglobin be a mediator of increased cardiovascular risk in NAFLD? The International Liver Congres 2013*. Journal of Hepatology, 2013, vol. 58, suppl. 1, p. S546. ISSN0168-8278. Impact factor 9.858.

78. PENG Y.M., ELSON C.E. *Effect of Iron on Lipid Metabolism of Tefrahymena pyriformis 1* J. Nutr. 1971; 101: 1177-1184.

79. PERLSTEIN T.S., WEUVE J., PFEFFER M.A., BECKMAN J.A. *Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort.* Arch Intern Med 2009; 169:588-594.

80. PIETRANGELO A. *Metals, oxidative stress, and hepatic fibrogenesis*. Semin Liver Dis. 1996;16:13–30.

81. PINTO J.P., RIBEIRO S., PONTES H. et al. *Erythropoietin mediates hepcidin expression in hepatocytes through EPOR signaling and regulation of C/EBPalpha*. Blood. 2008; 111:5727–33.

82. RAFIQ N., BAI C., FANG Y. et al. *Long term follow up of patients with nonalcoholic fatty liver*. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7:234-8.

83. RIVA A., TROMBINI P., MARIANI R., SALVIONI A., COLETTI S., BONFADINI S. et al. *Revaluation of clinical and histological criteria for diagnosis of dysmetabolic iron overload syndrome.* World J Gastroenterol 2008; 14:4745–4752.

84. RUDDELL R.G., HOANG-Le D., BARWOOD J.M., RUTHERFORD P.S., PIVA T.J., WATTERS D.J. et al. *Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells.* Hepatology 2009; 49:887–900.

85. RUHL C.E., EVERHART J.E. *Elevated serum alanine aminotransferase and gammaglutamyltransferase and mortality in the United States population.* Gastroenterology 2009; 136:477-85.

86. RUIVARD M., LAINE F., GANZ T., OLBINA G., WESTERMAN M., NEMETH E. et al. *Iron absorption in dysmetabolic iron overload syndrome is decreased and correlates with increased plasma hepcidin.* J Hepatol 2009; 50:1219–1225.

87. RUMBERGER J.M., PETERS Jr. T. BURRINGTON C., GREEN A. *Transferrin and iron contribute to the lipolytic effect of serum in isolated adipocytes.* Diabetes. 2004; 53:2535–41.

88. SCHINDHELM R.K., DEKKER J.M., NIJPELS G. et al. *Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study*. Atherosclerosis 2007; 191:391-6.

89. SCHMIDT P.J., TORAN P.T., GIANNETTI A.M. et al. *The transferrin receptor modulates Hfe-dependent regulation of hepcidin expression*. Cell Metab. 2008; 7:205–14.

90. SENATES E., YILMAZ Y., COLAK Y., OZTURK O., ALTUNOZ M.E., KURT R., OZKARA S., AKSARAY S., TUNCER I. and OVUNC A.O. *Serum levels of hepcidin in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease.* Metab. Syndr. Relat. Disord. 9: 287-290, 2011.

91. SHUG A.L., ELSON C., SHRAGO E. *Effect of iron on growth, cytochromes, glycogen and fatty acids of Tetrahymena pyriformis.* J. Nutr. 1969; 99: 379.

92. SINGEL D.J., STAMLER J.S. *Chemical physiology of blood flow regulation by red blood cells: the role of nitric oxide and S-nitrosohemoglobin*. Annu Rev Physiol 2005; 67:99–145.

93. SONMEZ A., YILMAZ M.I., SAGLAM M., KILIC S., EYILETEN T., UCKAYA G. et al. *The relationship between hemoglobin levels and endothelial functions in diabetes mellitus*. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5:45–50.

94. SULLIVAN J.L. *Iron and the sex difference in heart disease risk.* Lancet 1981; 1:1293–1294.

95. SUMIDA Y., KANEMASA K., FUKUMOTO K. et al. *Effect of iron reduction by phlebotomy in Japanese patients with non-alcoholic steatohepatitis: A pilot study*. Hepatol Res. 2006; 36:315–21.

96. SUMIDA Y., NAKASHIMA T., YOH T., FURUTANI M., HIROHAMA A., KAKISAKA Y. et al. *Serum thioredoxin levels as a predictor of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol 2003; 38: 32–38.

97. SUMIDA Y., YOSHIKAWA T., OKANOUE T. *Role of hepatic iron in non-alcoholic steatohepatitis*. Hepatol Res 2009;39:213–222.

98. TAHER A.T., MUSALLAM K.M., INATI A. *Iron overload: consequences, assessment, and monitoring.* Hemoglobin 2009; 33 Suppl 1: S46-S57.

99. TAKEMI A., KENNICHI F., YASUYO S., HITOSHI Y., MASAHITO U.,

HIROSHI F.. *High Hemoglobin Level Predicts Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Japanese Women.* Journal of GHR 2013 June 21 2(6): 623-627.

100. TARGHER G., BERTOLINI L., PADOVANI R. et al. *Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with non-alcoholic fatty liver disease.* Diabetes Care 2006; 29:1325-30.
101. TARGHER G., MARRA F., MARCHESINI G. *Increased risk of cardiovascular disease in nonalcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon?* Diabetologia 2008; 51:1947-53.
102. TIEDGE M., LORTZ S., DRINKGERN J., LENZEN S. *Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells.* Diabetes. 1997; 46:1733–42.
103. TONG P.C., KONG A.P., SO W.Y. et al. *Hematocrit, independent of chronic kidney disease, predicts adverse cardiovascular outcomes in Chinese patients with type 2 diabetes.* Diabetes Care 2006; 29 (11): 2439–2444.
104. TRAK-SMAYRA V., DARGERE D., NOUN R. et al. *Serumproteomic profi ling of obese patients: correlation with liver pathology and evolution after bariatric surgery.* Gut 2009; 58(6):825–832.
105. TREEPRASERTSUK S., LOPEZ-JIMENEZ F., LINDOR K.D. *Non-alcoholic fatty liver disease and the coronary artery disease.* Dig Dis Sci 2011; 56:35–45.
106. TSUKAMOTO H. *Iron regulation of hepatic macrophage TNFalpha expression.* Free Radic Biol Med. 2002; 32:309–13.
107. VALENTI L., DONGIOVANNI P. AND FARGION S. *Diagnostic and therapeutic implications of the association between ferritin level and severity of non-alcoholic fatty liver disease.* World J. Gastroenterol. 18: 3782-3786, 2012.
108. VALENTI L., FRACANZANI A.L., BUGIANESI E. et al.: *HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease.* Gastroenterology 2010, 138:905–912.
109. VALENTI L., FRACANZANI A.L., DONGIOVANNI P. et al. *Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study.* Am J Gastroenterol. 2007; 102:1251–8.

110. VALENTI L., FRACANZANI A.L., FARGION S. *Effect of iron depletion in patients with non-alcoholic fatty liver disease without carbohydrate intolerance.* Gastroenterology. 2003; 124:866–7.

111. VALENTI L., MOSCATIELLO S., VANNI E. et al. *Venesection for nonalcoholic fatty liver disease unresponsive to lifestyle counselling – a propensity score-adjusted observational study*. QJM. 2011; 104:141–9.

112. VILLANOVA N., MOSCATIELLO S., RAMILLI S. et al. *Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profi le in nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology 2005; 42:473-80.

113. WANG R.H., LI C., XU X. et al. *A role of SMAD4 in iron metabolism through the positive regulation of hepcidin expression*. Cell Metab. 2005; 2:399–409.

114. WANNAMETHEE S.G., LENNON L., SHAPER A.G. T*he value of gamma-glutamyltransferase in cardiovascular risk prediction in men without diagnosed cardiovascular disease or diabetes*. Atherosclerosis 2008; 201:168-75.

115. WATANABE J., CHOU K.J., LIAO J.C. et al. *Differential association of hemoglobin with proinflammatory high-density lipoproteins in atherogenic/hyperlipidemic mice. A novel biomarker of atherosclerosis.* J Biol Chem 2007; 282(32):23698–23707.

116. WONSEOK K., SEUNG U.K.. *Chasing after novel non-invasive markers to identify advanced fibrosis in NAFLD.* Clin Mol Hepatol *2013;* 19(3): 255-257.

117. WRIGHTING D.M., ANDREWS N.C. *Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3*. Blood. 2006; 108:3204–9.

118. WU Y., YE Q., ZHENG Q., ZHANG L., ZHAO Y. *Study of synergistic effect of free fatty acid and iron on the establishment of non-alcoholic fatty liver disease mode.* Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2014 Oct;48(10):904-8.

119. XIONG S., SHE H., SUNG C.K., TSUKAMOTO H. *Iron-dependent activation of NF-kappaB in Kupffer cells: a priming mechanism for alcoholic liver disease.* Alcohol. 2003;30:107–13.

120. XIONG S., SHE H., TSUKAMOTO H. *Signaling role of iron in NF-kappa B activation in hepatic macrophages.* Comp Hepatol. 2004; 3 Suppl 1:S36.

121. XU C., YU C., MA H., XU L., MIAO M., LI Y. *Prevalence and risk factors for the development of nonalcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population: the*

Zhejiang Zhenhai Study. Am. J. Gastroenterol. 2013;108: 1299-1304, 2013.

122. XU L., XU C.F., YU C.H., MIAO M., LI Y.M. *Haemoglobin and non-alcoholic fatty liver disease: further evidence from a population-based study*. Gut 2009; 58:1706–1707.

123. YILMAZ M.I., SONMEZ A., SAGLAM M., GULEC M., KILIC S., EYILETEN T. et al. *Hemoglobin is inversely related to flow-mediated dilatation in chronic kidney disease.* Kidney Int 2009; 75:1316–1321.

124. YILMAZ Y. *NAFLD in the absence of metabolic syndrome: different epidemiology, pathogenetic mechanisms, risk factors for disease progression?* Semin Liver Dis 2012; 32: 14-21.

125. YILMAZ Y., SENATES E., AYYILDIZ T., COLAK Y., TUNCER I., OVUNC A.O. et al. *Characterization of non-alcoholic fatty liver disease unrelated to the metabolic syndrome*. Eur J Clin Invest 2012; 42:411–418.

126. YONEYAMA Y., SAWADA H., TAKESHITA M., SUGITA Y. *The role of lipids in heme synthesis*. Lipids. 1969 Sep;4(5):321-6.

127. YOUNOSSI Z.M., DIEHL A.M. and ONG J.P. *Non-alcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research*. Hepatology 35: 746-752, 2002.

128. YU C., XU C., XU L., YU J., MIAO M., LI Y. *Serum proteomic analysis revealed diagnostic value of hemoglobin for non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol 2012; 56:241–247.

129. ZELBER-SAGI S., NITZAN-KALUSKI D., HALPERN Z., OREN R. *NAFLD and hyperinsulinemia are major determinants of serum ferritin levels.* J Hepatol 2007; 46: 700-707.

5

DIABETUL ȘI BFGNA

Federația Internațională pentru Diabet (IDF – The International Diabetes Federation) a estimat că numărul persoanelor cu diabet zaharat la nivel mondial (în special, diabetul de tip 2 (DZT2)) ajunge la 400 de milioane de pacienți (în anul 2011, a fost înregistrate 366 de milioane, adică 8,3% din populație); până în anul 2030, se prevede că diabetul să afecteze circa 600 de milioane sau mai mult de 9% din populație [39,108]. Această escaladare epidemică are loc în paralel cu creșterea prevalenței obezității.

Obezitatea, de asemenea, este asociată cu acumularea ectopică de grăsime, în special, în ficat, ceea ce face ca BFGNA să fie cea mai frecventă afecțiune hepatică, afectând până la o treime din populația generală. BFGNA apare în două fenotipuri distincte, care se pot diferenția numai pe baza histologiei hepatice – steatoza hepatică simplă și, respectiv, SHNA. Dintre aceste două fenotipuri, numai pacienții cu SHNA au o mortalitate mai mare pe o perioadă de până la 20 de ani, în comparație cu populația generală [29,93]. În acest sens, este foarte important să se înțeleagă că trăsăturile histologice ale SHNA par a fi cele mai relevante pentru progresia bolii pe termen scurt, în timp ce prezența fibrozei hepatice indică o probabilitate mai mare de deces sau de dezvoltare a complicațiilor hepatice în decurs de un deceniu sau două [3].

Din nefericire, multe persoane ce suferă de BFGNA rămân nediagnosticate, deoarece mulți furnizori de asistență medicală primară și specialiști subestimează prevalența BFGNA în rândurile populației [7,13,48,110]. Paradoxal este faptul că acest lucru este valabil mai ales pentru cardiologi și endocrinologi, deși BFGNA este cea mai răspândită în diabetul zaharat de tip 2 și boala coronariană, respectiv [102,113]. La acest lucru, contribuie

faptul că pacienții cu SHNA pot avea aminotransferaze plasmatice absolut normale [16,73]. Această observație a fost recent confirmată și la pacienții cu diabet zaharat [85]. În plus, încă, persistă o concepție greșită, potrivit căreia numai ameliorarea controlului diabetului zaharat va fi suficientă pentru a îmbunătăți istoria naturală a BFGNA și, prin urmare, efectuarea tratamentului direcționat către ameliorarea SHNA se consideră inutilă. Interesant este faptul că populația generală, precum și pacienții cu factori de risc metabolici [59,109] prezintă un grad scăzut de conștientizare privind BFGNA. Implementarea strategiilor de profilaxii precoce și optimizarea managementului este dorită, dar va eșua fără screening sistematic al subiecților asimptomatici cu risc crescut.

5.1 PREVALENȚA BFGNA LA PACIENȚII CU DZT2

Prevalența BFGNA la persoanele cu DZT2 / intoleranță la glucoză a fost estimată la aproximativ 69% (BFGNA diagnosticată cu ultrasunete) sau 87% (BFGNA diagnosticată folosind biopsie sau RMN), 100% – la pacienții obezi cu diabet zaharat [98], față de 30% în numărul populației generale [98,103,107,115]. Aceste estimări nu sunt surprinzătoare, deoarece fenotipul tipic al DZT2 constă în rezistență la insulină și supraponderalitate/ obezitate, cu creșterea concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice, trigliceridelor și lipidelor. Prin utilizarea spectroscopiei prin rezonanță magnetică (SRMN), s-a demonstrat că DZT2 este asociat cu creşterea nivelului trigliceridelor în ficat, indiferent de indicele de masă corporală [53,86] și, de asemenea, în prezența nivelurilor normale ale transaminazelor [33,35,86]. Ambele condiții din cadrul prediabetului (adică, diminuarea toleranței la glucoză sau creşterea glucozei bazale) și DZT2 sunt strâns asociate cu severitatea BFGNA, progresia SHNA, gradul de fibroză și dezvoltarea hepatocarcinomului (HCC) [65,107], BFGNA a fost recunoscută ca un factor de risc independent pentru dezvoltarea intoleranței la glucoză.

Diabetul zaharat este un factor de risc independent pentru BFGNA, iar riscul pare să crească cu 10-20% la creşterea nivelului glucozei cu fiecare

mmol/l [46,101]. La pacienții cu diabet zaharat, diagnosticul BFGNA se stabilește, de obicei, peste 6 ani de la diagnosticarea diabetului [2]. Deși istoricul natural al BFGNA este incomplet înțeles, se consideră că aproximativ 20% dintre pacienții cu diabet zaharat vor dezvolta SHNA [111]. Acest lucru este provocat de recenta observație, conform căreia 56% dintre diabetici cu aminotransferaze normale au prezentat SHNA la examen histologic [85].

5.2 PREVALENȚA DZT2 LA PACIENȚII CU BFGNA

Interacțiunile dintre diabet și BFGNA sunt complexe și s-a demonstrat că BFGNA este asociată cu un risc de 3-5 ori mai mare pentru a dezvolta diabetul [10,83]. Diabetul poate fi diagnosticat în primii 4 ani de la diagnosticarea BFGNA [2]. Doar câteva studii au evaluat prevalența prediabetului / diabetului la pacienții cu BFGNA, iar acestea au fost efectuate, în special, la cei cu IMC crescut. Studiul Dallas Heart (n = 2287 de participanți) a arătat că frecvența steatozelor hepatice, în cadrul populației generale a variat semnificativ în funcție de etnie (45% la hispanici, 33% la caucazieni și 24% la afro-americani), dar, la fel, în funcție de gen (42% vs 24% la bărbați față de femei) [18]. În studiul Dallas Heart, DZT2 [18] a fost prezent la 18% dintre pacienții cu trigliceridele hepatice > 5,5% diagnosticate prin SRMN, față de 11% dintre subiecții care nu aveau ficat gras, în timp ce în Studiul Național de Sănătate și Nutriție (the National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES; n = 5869 de participanți) [91], 22% dintre participanți au avut ficat gras (diagnosticat prin ultrasonografie) și DZT2 a fost prezent la 21% dintre cei cu ficat gras față de 4,6% fără semne de steatoză hepatică. Obezitatea este un factor major de risc atât pentru BFGNA, cât și pentru T2DM. Cu toate acestea, BFGNA ar putea fi prezentă și la subiecții slabi; datele dintr-un centru hepatologic terțiar denotă că unul din opt pacienți cu BFGNA este slab (adică are un IMC mai mic de 25 kg/m^2) [70]. Datele epidemiologice privind prevalența BFGNA și DZT2 la subiecții slabi lipsesc. Anterior, am arătat că la oamenii fără diabet, IMC este puternic corelat cu BFGNA, în timp ce corelația a fost pierdută la subiecții cu DZT2, dar ex-

cesul de grăsime în ficat a fost, de asemenea, prezent la cei cu IMC scăzut [35]. În eșalonul NHANES III, prevalența diabetului zaharat la subiecții slabi (IMC mai mic de 25 kg/m²) cu BFGNA a fost de 6,7%, comparând cu 1,3% la subiecții slabi fără BFGNA și crește la 16,3% vs 4,7% în grupul de supraponderali/obezi [116].

5.3 INCIDENȚA DZT2 ÎN BFGNA

Incidența DZT2 este, de asemenea, mai mare la persoanele cu BFGNA [5,55,103,107]. Un mic studiu prospectiv (n = 129 de subiecți suedezi cu BFGNA, dovediți prin biopsie, care au fost observați timp de 13 ani) a arătat că majoritatea pacienților au dezvoltat DZT2 sau prediabet. O meta-analiză a arătat că chiar și o creștere cu 1 U/L a alaninaminotransferazei (ALAT) sau a gamma-glutamil transferazei (GGT) a fost asociată cu un risc crescut de DZT2 de 85 și respectiv 92% [5,103]. Studiile prospective mari, care utilizează ultrasunetele, s-au bazat, în principal, pe date colectate de la subiecții asiatici (Korea, Japonia, China), indicând un indice de risc (hazard ratio – HR) cuprins între 1,3 și 5,5 [5,103]. Incidența diabetului a fost crescută la participanții cu BFGNA (HR – 1,7), comparativ cu cei care nu au prezentat steatoză hepatică, în studiul mare coreean, care a evaluat subiecți nondiabetici (n = 38291 de participanți, cu vârste cuprinse între 30-59 de ani), în majoritate, slabi (IMC = 23,3 kg/m²) și a fost chiar mai mare la cei cu scoruri crescute ale fibrozei hepatice (HR = 2,6) [20]. Studiul Dallas Heart a subliniat riscul obezității abdominale, arătând că prediabetul și DZT2 sunt asociate cu volumul crescut de grăsime în ficat și viscere (diagnosticat prin SRMN/ RMN), în timp ce grăsimea subcutanată nu este un factor de risc [79]. BFGNA este acum recunoscută ca un factor de risc independent pentru dezvoltarea DZT2. Îmbunătățirea BFGNA are potențialul de a reduce incidența diabetului zaharat, așa cum s-a arătat într-un studiu retrospectiv de 10 ani [114].

5.4 LEGĂTURA PATOFIZIOLOGICĂ DINTRE BFGNA ȘI DIABETUL ZAHARAT

Deși mecanismele, care provoacă BFGNA și progresia acesteia către SHNA și leziunile hepatice (fibroză, ciroză și HCC) rămân neclare, ele includ modificările metabolismului glucidic și lipidic, rezistența la insulină, predispoziția genetică și influența factorilor de mediu (cum ar fi expunerea la substanțe numite disruptorii endocrini, ce blochează sau interferează cu producerea, metabolismul sau acțiunea hormonilor), factorii epigenetici și modificările stilului de viață. Aceleași mecanisme sunt implicate în dezvoltarea DZT2.

5.4.1 Rezistența la insulină

Rezistența la insulină este o caracteristică comună pentru DZT2 și BFGNA. Cu toate acestea, nu la toți oamenii cu BFGNA este crescută rezistența la insulină. Rezistența la insulină este implicată în dezvoltarea BFGNA. Într-adevăr, rezistența la insulină este caracterizată nu numai prin creșterea nivelurilor de insulină, care circulă, ci și prin creșterea gluconeogenezei hepatice, scăderea clearance-ului insulinei și scăderea absorbției de glucoză de către mușchi, toate conducând la concentrații crescute de glucoză în plasmă. În plus, rezistența la insulină, la nivelul țesutului adipos, sporește eliberarea de acizi grași liberi (free faty acid – FFA) și citokine inflamatorii (Figura 5.1) [23,34].

BFGNA este, de asemenea, asociată cu componentele metabolice (de exemplu, hiperglicemia, hipertensiunea, hipertrigliceridemia, HDL colesterol scăzut și circumferință abdominală crescută) [107,115] și reprezintă un factor de risc pentru DZT2 și patologia cardiovasculară. Datele din studiile transversale indică faptul că sindromul metabolic sau componentele acestuia constituie importanți factori de risc pentru progresia bolii până la fibroza hepatică și SHNA [107,115].

5.4.2 Tulburările metabolismului lipidic

Trigliceridele (TG) hepatice se acumulează din cauza creşterii fluxului de lipide, datorită excesului de lipoliză periferică, rezistenţei la insulină a ţesutului adipos şi/sau dietei bogate în grăsimi [34]. Aceasta conduce la lipotoxicitate, care joacă un rol-cheie nu numai în progresia spre BFGNA, dar şi în dezvoltarea T2DM [6,23,34,50,64]. La pacienţii cu BFGNA, precum şi la cei cu DZT2, nivelul de insulină circulantă este, de obicei, crescut ca răspuns la necesităţile ţesutului periferic pentru a depăşi rezistenţa la insulină.

Nivelurile ridicate ale insulinei trebuie să inhibe lipoliza ţesutului adipos, dar, la aceşti pacienţi, datorită prezenţei insulino-rezistenţei ţesutului adipos, acest lucru nu se produce [19,35]. Rezistenţa la insulină a ţesutului adipos afectează, de asemenea, sensibilitatea hepatică la insulină, deoarece insulina este un hormon adipogenic, care favorizează depunerea TG. În plus, acţiunea disfuncţională a lipazelor, în particular, adipoz triacilglicerol lipaza (ATGL), promovează acumularea hepatică de TG independent de rezistenţa la insulină [99].

În BFGNA, lipogeneza *de novo* (LDN) este crescută de până la trei ori, exacerbând fluxul lipidelor din periferie şi depunerea de grăsimi hepatice [53,54]. LDN este un proces strict reglementat de semnalizarea hormonală şi o reţea complexă de receptori nucleari şi factori de transcripţie, cum ar fi proteina „sterol response element-binding" (SREBP1c – sterol response element-binding protein 1c), care participă indirect la sinteza colesterolului şi absorbţia şi sinteza acizilor graşi) şi proteina „carbohidrat response element-binding" (carbohidrat response element-binding proteine – ChREBP), care reglează expresia genelor lipogene cheie ACC, FAS şi ATP-citrat-lipaza (ACL) (Figura 5.1) [87,100]. Când se stimulează LDN, producţia de acizi graşi saturaţi creşte, scăzând astfel raportul dintre grăsimile nesaturate şi saturate [53]. Acizii graşi liberi cresc, de asemenea, nivelurile celulare ale diacilglicerolilor, ceramidelor şi acil-coenzimei A (CoA) grase cu catenă lungă, care sunt metaboliţi lipidici implicaţi în procesele inflamatorii [45], disfuncţia mitocondrială, stresul oxidativ crescut şi fosforilarea oxidativă decuplată, care

sunt capabili să acționeze în celule stelate hepatice un răspuns fibrogenic, ce facilitează progresia spre SHNA și ciroză [71,106].

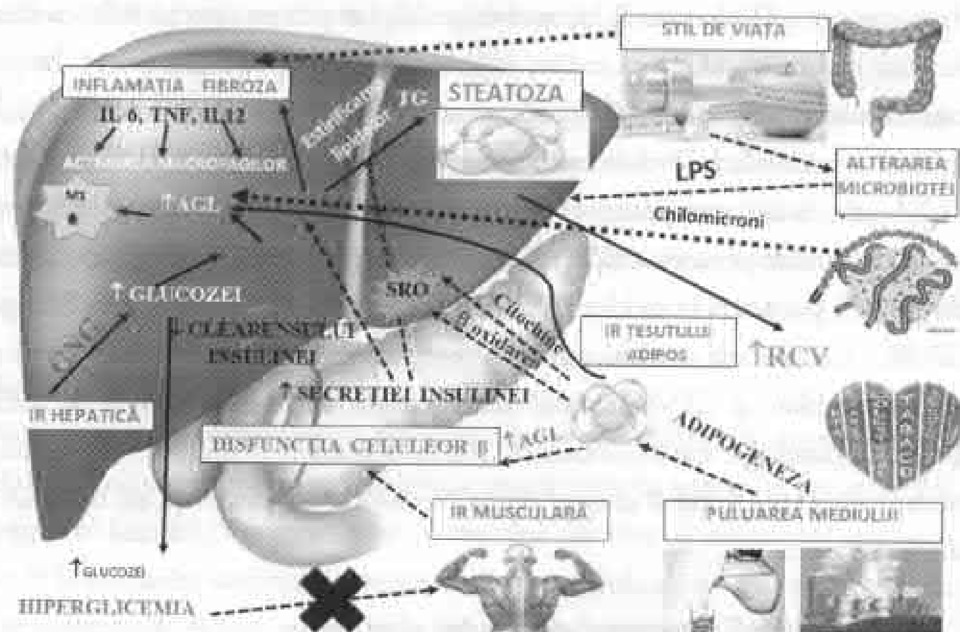


Figura 5.1. Mecanisme patofiziologice comune în BFGNA și DZT2. *Rezistența la insulină este un fenomen multiorganic. În BFGNA și DZT2, rezistența la insulină a fost observată la nivelul ficatului, mușchilor și țesutului adipos. În plus, țesutul adipos și ficatul secretă citokine proinflamatorii. Un stil de viață sedentar, o dietă bogată în grăsimi, compoziția microbiotei intestinale și a factorilor externi, precum poluanții de mediu, pot agrava metabolismul hepatic, conducând la sinteza și secreția hepatică intensificată a trigliceridelor, creșterea producției de glucoză hepatică, gluconeogeneza (GNG) și glucogeneza hepatică de novo, precum și la lipotoxicitate, care contribuie la progresia patologiei metabolice.*

Abrevierile: LDN – lipoliza denovo, GNG – gluconeogeneza, SRO specii reactive de oxigen, IR –insulino-rezistența, TG – trigliceride, IL6 interleuchina 6, TNF – tumor necrosis factor, IL12 c – interleuchinele 12, AGL – acizii grași liberi, LPS –lipopolisaharide, RCV – riscurile cardiovasculare, M1 – macrofag, ↑–creșterea.

Excesul AGL, în urma β-oxidării mitocondriale sau prin reesterificate în TG, sunt secretate ca VLDL sau depozitate ca grăsime ectopică. AGL hepatici (provenite din lipoliza nesuprimată și creșterea lipolizei *de novo*) favorizează gluconeogeneza hepatică [35], ceea ce duce la o producție excesivă de glucoză și la hiperglicemia diabetică [36], disfuncția celulelor β, rezistența periferică la insulină și lipotoxicitate [15,23].

La persoanele cu BFGNA, sinteza VLDL și β-oxidarea acizilor grași este, adesea, crescută [34], indicând că aceasta nu este un defect primar, care explică creșterea TG hepatică, ci, mai degrabă, un proces saturabil (la creșterea fluxului extern al AGL va crește sinteza VLDL și β-oxidarea lor). În plus, creșterea secreției de VLDL este asociată cu creșterea nivelului de LDL, ca urmare a intensificării schimbului de esteri de colesterol și TG între LDL și VLDL prin activitatea proteinei de transfer al esterului de colesterol (cholesterol ester transfer protein CETP) și lipazei hepatice [15]. Produsele de oxidare din plasmă participă la oxidarea LDL; apoi, ele sunt transportate în ficat prin CD-36 – translocază a acizilor grași și receptor de curățare. Nivelurile ridicate de LDL oxidate și CD-36 solubil sunt asociate cu un risc crescut de ateroscleroză și patologie cardiovasculară (PCV) (Figura 5.1) [51,90]. Toate aceste mecanisme explică riscul crescut de BCV observat la pacienții cu BFGNA cu sau fără diabet.

5.4.3 Tulburările metabolismului glucidic

Tulburările metabolismului glucozei și hiperglicemia plasmatică sunt trăsături caracteristice ale DZT2. În ciuda nivelului mare de insulină, producția de glucoză și gluconeogeneza sunt crescute, ceea ce duce la hiperglicemie în „a jeun" și postprandială [34,37,71]. Atât pacienții cu BFGNA, cât și cei cu DZT2 sunt insulino-rezistenți la nivelul ficatului; adică insulina nu poate suprima producția de glucoză în mod corespunzător [23,34]. Nivelul glucozei plasmatice crescut permanent promovează lipogeneza *de novo* prin două mecanisme distincte: (1) direct, prin creșterea activității ciclului acidului tricarboxilic și sinteza acidului CoA, care acționează ca un substrat al gluconeogenezei și glicogenezei *de novo* și (2) indirect, prin activarea expresiei ChREBP și receptorului α X al ficatului (liver X receptor-α – LXRα), care, la rândul său, promovează transcripția genei ACL, FAS și SCD-1. Nivelurile ridicate de insulină stimulează, de asemenea, expresia SREBP1c și activarea transcrierii genei ACC și FAS (Figura 5.1) [76]. Toate aceste modificări metabolice duc la o creștere a concentrațiilor plasmatice de AGL, TG și acumularea de grăsimi ectopice, provocând alterarea acțiunii și semnalizarea modificată a insulinei [15,23], scăderea sintezei ATP a

mușchilor [17], producției de oxid nitric [12], afectează activarea stimulată de insulină a fosfoinositol-3 kinazei (PI3K), piruvat dehidrogenaz kinazei, izozimei 1, RAC-α serin / treonin-protein kinazei (cunoscută și ca proto-oncogena c-Akt) și sintezei oxidului de azot endotelial (eNOS) [12].

În plus, concentrațiile cronic crescute ale glucozei plasmatice duc la alterarea funcțională și structurală a celulelor β, promovând stresului oxidativ, producerea speciilor de oxigen reactiv [31], fragmentarea ADN-ului citoplasmatic, modificarea morfologiei mitocoldriale și activarea căilor patogene proapoptotice [24].

5.4.4 Inflamația

Activitatea necroinflamatorie, frecvent observată în BFGNA, ar putea explica cel de-al doilea factor-cheie, care promovează evoluția leziunilor hepatice. Inflamația este însoțită de o creștere a: 1) stresului oxidativ; 2) disfuncției mitocondriale; 3) hormonilor derivați din țesutul adipos (adipokine) și a endotoxinelor de origine intestinală. Aceste mecanisme nu se exclud reciproc, dar, mai probabil, acționează într-un mod de coordonare și cooperare. Inflamația hepatocelulară constă în infiltrarea mai multor celule inflamatorii (limfocitele, plasmocite, monocite, macrofage și neutrofile). Celulele Kupffer, în special, joacă un rol semnificativ în patogeneza și progresia BFGNA prin reglarea stocării TG hepatice, mediind răspunsul inflamator, contribuind la fenomene de peroxidare lipidică, producându-și propriile specii reactive de oxigen și activând factorii nucleari de transcripție (NF-κB), care reglementează producerea citokinelor inflamatorii (TNF-α, TGF-β), ce conduc la afectarea hepatocelulară [26,106]. De asemenea, acizii grași liberi (AGL) constituie ei înșiși o cauză importantă a inflamației prin creșterea oxidării mitocondriale a lipidelor, promovarea apariţiri speciilor reactive de oxigen și activarea citocromului microzomal CYP4A1 și CYP2E1 (Figura 5.1) [38]. Peroxidarea lipidelor reprezintă un proces cu potențial înalt de degradare privind acizii grași polinesaturați din membranele celulare. Moleculele apărute în urma peroxiodării lipidelor, precum malondialdehidă și 4-hidroxi-2-nonenal, pot difuza din celulă și acționa asupra țintelor departe de locul inițial al evenimentelor oxidative și, astfel, sunt mediatori importanți ai deteriorării

celulare. Aceste molecule exercită o acțiune chemotactică pentru neutrofile și pot activa celule stelate hepatice și celule nonparenchimale ale ficatului și sinteza matrice extracelular, care va crește producția și depunerea de țesut fibros [9].

La persoanele cu DZT2, cresc nivelurile de interleukină-1β (IL- 1β), IL-6 și proteina C reactivă (PCR). PCR este unul dintre cei mai importanți biomarkeri pentru patologia cardiovasculară (PCV) asociată cu DZT2 [28]. Creșterea volumului țesutului adipos la pacienții cu DZT2 este asociată cu o eliberare excesivă de citokine proinflamatorii, inclusiv IL-6 și TNF-α [68]. Odată generate, aceste molecule pot cauza daune directe ficatului sau acționa indirect prin creșterea stresului oxidativ, favorizarea fibrozei hepatice și tumorogenezei prin activarea factorului oncogen STAT3. Pe de altă parte, disfuncția țesutului adipos scade nivelurile serice ale adiponectinei, care, în hepatocite, produce stres în reticulum-ul endoplasmatic și inflamație (Figura 5.1) [105].

5.5 BAZA GENETICĂ A DIABETULUI ZAHARAT ȘI BFGNA

În eșaloanele populaționale au fost efectuate studii, care au evaluat asocierile genotipic- fenotypice în BFGNA [4]. Numeroasele variante genetice ale citokinelor și adipocitokinelor, precum și ale genelor care influențează metabolismul lipidic, semnalizarea insulinei, stresul oxidativ, fibrogeneza și inflamația pot reprezenta variabilitatea privind sensibilitatea la BFGNA [4]. Doar un număr mic de polimorfisme nucleotidice unice sunt legate de diabetul zaharat și BFGNA. TCF7L2 și GCKR par să reflecte un risc crescut de diabet zaharat și BFGNA [60,66,75]. Dintre celelalte gene implicate în metabolismul lipidic, APOB, APOC3 și MTTP [4] au fost asociate cu diabetul zaharat și BFGNA, în timp ce un polimorfism al factorului 2 de legare a sterolilor (a sterol regulatory element-binding factor 2) poate predispune subiecții slabi și non-diabetici să dezvolte nu numai BFGNA, ci și diabetul zaharat [75].

Cu toate acestea, majoritatea acestor variante genetice nu au fost validate prin eșaloanele de replicare și, în comparație cu modificatorii epigenetici [32], pot afecta doar o mică parte din fenotipurile BFGNA. Pare logic să pre-

supunem că mai multe gene sunt implicate și interconectate în patogeneza diabetului zaharat și BFGNA cu un fenotip specific reglat de genele incluse în diverse căi metabolice. Informațiile noi pot fi obținute prin explorarea asocierii variațiilor mai multor gene implicate într-o cale biologică definită cu un fenotip dat [16]. În plus, pot fi obținute informații pentru a determina măsura în care variabilitatea genomului constituțional, în cadrul proceselor biologice, promovează progresia bolii sau răspunsul la tratament. În mod clar, sunt necesare studii de colaborare mari, inclusiv cele populaționale, care vor îngloba diverse etnii și zone georgafice.

5.6 FACTORII DE MEDIU CARE STAU LA BAZA APARIȚIEI BFGNA ȘI DZT2

Factorii de mediu, cum ar fi alimentația, stilul de viață, comportamentul sedentar, și expunerea la bacterii și agenți chimici, au fost asociați cu un risc crescut de obezitate, diabet zaharat și BFGNA.

5.6.1 Alimentația

O dietă bogată în grăsimi și un stil de viață sedentar sunt considerați factori de risc major pentru toate tulburările metabolice [112]. O dietă bogată în grăsimi saturate conduce la apariția rezistenței la insulină și leziuni hepatocelulare, în timp ce acizii grași polinesaturați au proprietăți antiinflamatorii și antisteatotice prin inhibarea activității factorului „sterol regulatory element-binding transcription factor 1" (SREBP-1) [42,119]. AGL își exercită asupra hepatocitelor atât acțiunea directă, cât și indirectă, prin expresia receptorilor toll-like de pe epiteliul intestinal, inducând eliberarea citokinelor proinflamatorii [105]. De asemenea, dietele cu conținut ridicat de fructoză sunt asociate cu creșterea ponderală și a volumului grăsimii din organism, steatozei hepatice, datorită hiperglicemiei care favorizeza lipogeneza „de novo" (LDN) și rezistența la insulina din ficat [47].

5.6.2 Activitatea fizică

Sedentarismul este, de asemenea, asociat cu un risc crescut de dezvoltare

a sindromului metabolic (SMet), DZT2 şi severitatea BFGNA [5,63,112]. Studiile recente au arătat că intensificarea activităţii fizice este asociată cu o reducere semnificativă a trigliceridelor hepatice, AGL în plasmă, masei ponderale, tensiunii arteriale şi enzimelor hepatice. Această îmbunătăţire metabolică a fost mai semnificativă, dacă a fost susţinută printr-o dietă sănătoasă [118]. Modificarea stilului de viaţă, prin intermediul consilierii nutriţionale şi creşterii volumului exerciţiilor aerobe, poate deveni strategie terapeutică pentru a reduce conţinutul de grăsimi hepatice şi a preveni dezvoltarea diabetului zaharat la pacienţii cu BFGNA [42,118].

5.6.3 Microbiota intestinală

Rolul microbiotei intestinale în dezvoltarea bolilor metabolice, în special, a obezităţii, DZT2 şi BFGNA, a fost dovedit prin studii [74]. Rezultatele arată că persoanele cu BFGNA nu au numai o compoziţie microbiană intestinală adversă, care predispune la dezvoltarea ficatului gras, dar şi creşterea permeabilităţii intestinale pare să fie asociată cu progresia bolii spre SHNA (Figura 5.1) [22,72]. Microbiota intestinală digeră alimente şi, de asemenea, sintetizează metaboliţi care pot să fie benefici sau toxici pentru metabolismul întregului corp. A fost determinat că diferite tipuri de alimente pot modifica compoziţia microbiotei intestinale şi, astfel, pot predispune sau preveni BFGNA şi DZT2. Dieta bogată în carbohidraţi şi grăsimi alterează suprafaţa intestinală şi creşte nivelul lipopolizaharidelor, bacteriile sunt implicate în răspunsul imun şi procesul inflamator, sporind riscul metabolic [63]. O altă posibilă funcţie metabolică a microbiotei poate fi capacitatea de a digera fibrele dietetice şi produce acizi graşi cu lanţ scurt, care pot ameliora diabetul zaharat prin scăderea nivelului seric de glucoză, diminuarea inflamaţiei şi rezistenţei la insulină şi creşterea producţiei peptidei, asemănătoare cu glucagonul de tip protector 1 (GLP-1 – the protective hormone glucagon-like peptide 1) [88].

5.6.4 Expunerea la substanţele chimice de mediu

Incidenţa obezităţii şi DZT2, în populaţia occidentală, s-a majorat paralel cu creşterea utilizării substanţelor chimice şi acumularii lor în mediu [78].

Cele mai multe dintre aceste substanțe chimice sunt disruptori endocrini – substanțe ce acționează prin mimarea sau modificarea funcțiilor hormonale normale, ducând la importante modificări metabolice. Dezruptorii endocrini chimici (DEC) sunt un grup eterogen de compuși, în mare parte, prezenți în mai multe produse de consum și în aer. Studiile arată o relație între elevarea concentrației DEC, în plasmă sau urină și creșterea IMC, circumferinței abdominale și apariția obezității [43,62,80,81].

Un posibil mecanism molecular este asigurat prin legarea unor DEC cu receptorul-γ activator a proliferării peroxizomilor (peroxisome proliferator-activated receptor-γ –PPAR- γ) car este implicat în diferite aspecte ale controlului metabolic și reglementează diferențierea și proliferarea adipocitelor, și este bine exprimată atât în țesut adipos alb, cât și în cel brun [27]. Astfel, asocierea dintre creșterea concentrației metabolice a ftalatului în plasmă și urină și majorarea IMC și circumferinței abdominale pot fi explicate, cel puțin în parte, prin acțiunea DEC asupra PPAR-γ, modificând distribuția grăsimii abdominale [43,62]. Spre deosebire de agoniștii PPAR-γ (de exemplu, tiazolidindione [TZDs]), care scad volumul grăsimii ectopice și îmbunătățesc metabolismul lipidelor și glucozei, inflamația și expresia genelor imunoregulatorii [27,58], DEC-urile promovează acumularea grăsimii, dar nu diminuează inflamația și stresul oxidativ [27]. Studiile epidemiologice au constatat corelații semnificative între nivelurile circulante de DEC, metaboliților din urină și riscuri crescute de dezvoltare a rezistenței la insulină și DZT2 [56,57,61,92]. Deși nu există studii privind DEC în BFGNA, având în vedere aceste dovezi și o prevalență mai mare a obezității și DZT2 la pacienții cu BFGNA, se așteaptă că DEC-urile pot juca un rol în patogeneza BFGNA. De menționat este faptul că dezvoltarea BFGNA cu progresie spre SHNA, pe de o parte, și diabetul zaharat, pe de altă parte, implică alterarea mai multor căi metabolice comune, pe lângă factorii de mediu, predispoziția genetică și factorii epigenetici.

5.7 DIABETUL ZAHARAT, SHNA, CIROZA HEPATICĂ ȘI CARCINOMUL HEPATOCELULAR

Din motive incomplet înțelese, doar o parte dintre pacienții cu SHNA progresează spre ciroză hepatică. În stadiul cirozei, steatoza adesea dispare, susținând ideea că aproape 40% din ciroza criptogenă diagnosticată anterior a fost cauzată de BFGNA sau SHNA [96]. Un număr mare de pacienți cu ciroză criptogenă au diabet zaharat [67], iarăși susținând ideea că, la acești pacienți, SHNA a stat la baza cirozei hepatice. Rezistența la insulină este prezentă în proporție de până la 80% dintre pacienții cu ciroză hepatică, indiferent de etiologia cirozei [97]. Rezistența la insulină și diabet zaharat se pot dezvolta pe măsură ce funcția hepatică se deteriorează [25,69].

În ultimele două decenii, s-a constatat că riscul de dezvoltare a carcinomului hepatocelular (CHC), la pacienții cu diabet zaharat, care nu prezintă ciroză hepatică sau alte boli concomitente, ce predispun la cancer hepatic, este de trei ori mai mare decât la populația generală [1]. Prevalența crescută a carcinomului hepatocelular la pacienții cu diabet zaharat, precum și prevalența crescută a diabetului zaharat la pacienții cu cancer hepatic, denotă, de asemenea, că SHNA poate duce la cancer hepatic în populația diabetică [30,49]. Deși majoritatea CHC par să survină în ficatul cirotic, cu o incidență estimată de 2-3% pe an, o proporție substanțială de cancere poate să apară în absența fibrozei avansate [8,94]. Caracterizarea detaliată a acestor CHC prezintă o importanță critică pentru a permite o supraveghere mai bine vizualizată a CHC în BFGNA.

În comparație cu populația generală, riscul de deces datorită cirozei hepatice la pacienții cu diabet zaharat a fost dublat [21]. Într-un altă eșalon europeană de diabetici, ciroza hepatică a reprezentat cauza a 12,5% din decese [11], confirmând o legătură între diabetul zaharat și ciroza hepatică descrisă de *Creutzfeldt* cu mai mult de 40 de ani în urmă. Deși mai puțin frecvent, diabetul zaharat de tip 1 pare, de asemenea, să fie condiționat de o creștere de circa 2 ori a prevalenței cirozei hepatice în comparație cu populația generală [41].

5.8 BFGNA, DIABETUL ZAHARAT ȘI PATOLOGIA CARDIOVASCULARA

Dovezile actuale susțin că BFGNA, indiferent de metodologia utilizată pentru a diagnostica BFGNA, este asociată cu un risc crescut de apariție a evenimentelor cardiovasculare atât la indivizii non-diabetici, cât și la cei cu DZT2 . La început, această legătură a fost atribuită faptului că BFGNA, adesea, prezintă caracteristici ale sindromului metabolic, care reprezintă factori de risc stabili pentru bolile cardiovasculare [117].

Cu toate acestea, un număr tot mai mare de dovezi sugerează că BFGNA și, în special, faza necroinflamatoare a acesteia, SHNA, independent de factorii clasici de risc, este asociată nu numai cu markerii aterosclerozei subclinice, ci și cu evenimente cardiovasculare incidentale [14,40,82,104]. Evenimentele cardiovasculare constituie principala cauză a decesului în BFGNA [29,89,93,95]. Mecanismele biologice implicate în creșterea riscului cardiovascular nu au fost încă elucidate. Cu toate acestea, este probabil că mai mulți factori contribuie la creșterea riscului cardiovascular, incluzând markerii pro-inflamatorii și o stare pro-trombotică.

Datorită riscului crescut pentru evenimente cardiovasculare viitoare, pacienții cu BFGNA ar trebui să acorde o atenție specială screening-ului cardiovascular și strategiilor de supraveghere. Deși această strategie poate duce la necesitatea de intervenții timpurii, care vor îmbunătăți prognosticul pacienților, sunt necesare studii pe termen lung pentru a confirma ideea că ameliorarea SHNA va avea un efect de prevenire a evenimentelor cardiovasculare.

5.9 RISCURILE DEZVOLTĂRII DIABETULUI ZAHARAT TIP 2 LA PACIENȚII CU SIDROM DE CITOLIZĂ – DATE PROPRII [84]

La nivel mondial, prevalența DZT2 este în creștere și este cauzată de îmbătrânirea populației și de epidemia de obezitate. Mai multe studii clinice randomizate au demonstrat că DZT2 poate fi eficient prevenit la persoanele cu

risc crescut prin modificarea stilului de viaţă şi intervenţii farmacologice. În prezent, cea mai importantă sarcină a sistemului sanitar o constituie identificarea persoanele cu risc crescut pentru dezvoltarea DZT2, care ar beneficia de consilierea intensivă privind modificarea stilului de viaţă. Pentru identificarea persoanelor cu risc mare pentru diabet zaharat sau diabet asimptomatic, a fost utilizat screening-ul glicemiei, dar această procedură este invazivă şi costisitoare [84]. Nivelul glicemiei este supus marilor variaţii şi oferă numai informaţii privind starea curentă. Prevenirea primară constă în identificarea subiecţilor cu risc crescut, atunci, când ei se află încă într-o stare normoglicemică. Tratarea acestor subiecţi ar împiedica tranziţia lor din starea normoglicemică la scăderea toleranţei la glucoză şi dezvoltarea diabetului zaharat. O echipă de cercetători din Marea Britanie a elaborat şi validat, în vederea utilizării în practica clinică de rutină, un algoritm de estimare a riscului de dezvoltare a diabetului zaharat de tip 2 (QDScore), în următorii 10 ani [44]. Diabetul este o co-morbiditate a patologiei cronice hepatice. O mare proporţie a pacienţilor cu diabet zaharat au dovezi biochimice de afectare hepatică în curs de desfăşurare, exprimate prin creşterea activităţii aminotransferazelor. Pe de altă parte, progresia spre ciroză a fost documentată la mai mulţi pacienţi cu diabet zaharat şi BFGNA. Scopul acestui studiu a fost estimarea riscurilor de dezvoltare a DZT2, în următorii 10 ani, la pacienţii la care se manifestă sindromul de citoliză, după ajustarea variabilelor importante, care au inclus vârsta, indexul masei corporale şi consumul de alcool. Pe parcursul studiului, s-a măsurat profilul riscului de dezvoltare a DZT2 la 80 de pacienţi cu prezenţa sindromului de citoliză şi semne ecografice de steatoză hepatică şi 20 de persoane cu activitatea transaminazelor în limitele normale, fiind grupa de control comparabilă după vârstă şi sex. Luând în considerare că consumul de alcool este un factor de risc pentru dezvoltarea diabetului, pacienţii cu sindromul de citoliză prezent au fost evaluaţi în privinţa consumului de alcool. Toţi pacienţii incluşi în studiu aveau markerii pentru virus hepatic A, B, D şi C negativi. Estimarea riscurilor de dezvoltare a diabetului zaharat tip 2, în următorii 10 ani, a fost efectuată folosind QDscore eguaţia [44].

Toţi pacienţii incluşi în studiu au efectuat examinarea clinică completă, evaluarea antropometrică şi paraclicnică (Tabelul 5.1). Anamneza a inclus

evaluarea istoricului familial privind existenţa diabetului la rudele de gradul întâi şi doi, a bolilor cardiovasculare şi practicarea fumatului. Subiecţii din grupa de control au fost comparabili după vârstă, sex şi IMC, cu grupa experimentală, dar nu au prezentat semne de steatoză hepatică la examenul ultrasonografic şi activitatea transaminazelor s-a înscris în limitele normale. Riscul privind apariţia DZT2, în următorii 10 ani, se considera intermediar, dacă era mai mic sau egal cu 20% şi, în cazul în care era mai mare de 20% – se considera ca risc înalt. Datele au fost prelucrate folosind programul Epi Info 3.5.1. Toate datele a fost expuse ca media cu deviaţia-standard. Valoarea p mai mică de 0,05 s-a considerată statistic semnificativă.

Tabelul 5.1

Evaluarea clinică, antropometrică şi paraclinică a pacienţilor incluşi în studiu

Variabile	Sindrom de citoliză		CONTROL N = 20
	Consumul de alcool mai puţin de 20 ml pe zi N = 40	Consumul de alcool mai mult de 20 ml pe zi N = 40	
Sex (% bărbaţi)	80%	95%	85%
Vârsta (ani)	50,25±8,6	51,80±7,9	52,38±6,2
Indexul masei corporale (kg/m2)	33,76±3,9	33,02±4,1	35,9±3,6
Normoponderali/supraponderali/obezitate(%)	0/20/80	5/33/62	0/25/75
Circumferinţa abdominală (cm)	117,6±5*	109,3±7	110,9±6
>102cm (M), >88 cm (F) (%)	80*	67	75
Tensiunea arterială sistolică (mmHg)	158±20	157±17	151±19
Tensiunea arterială diastolică (mmHg)	96±12	99±11	95±10
>130/85mmHg sau tratament hipotensiv (%)	80	100	100
Alanine aminotransferase (mU/mL)	64±12*	49±7*	23±5
Aspartate aminotransferase (mU/mL)*	71±18*	59±6*	26±6

* $p < 0,005$ sindrom de citoliză vs control

În grupa pacienţilor cu sindrom de citoliză, au fost incluşi 80 de pacienţi, care au fost divizaţi în dependenţă de consumul zilnic de etanol în două loturi – 40 cu consum mic de etanol (mai puţin de sau egal cu 20 ml pe zi) şi 40 – cu consum mare de etanol (mai mult de 20 ml pe zi). Pacienţii din grupa experimentală şi de control au fost uniformi şi comparabili după sex (au predominat bărbaţii), vârstă (vârsta medie în jur de 50 de ani), indexul masei corporale (de la 33 la 35 kg/m²). Riscurile predictive ale dezvoltării DZT2, în următorii 10 ani, folosind algoritmul QDscore, au fost mai înalte la pacienţii cu sindrom de citoliză cu consumul mic de etanol, în comparaţie cu grupa de control. Scorul riscului mai mare de 20% a fost depistat la 66% (53 din 80) dintre pacienţi, în comparaţie cu 40% (8 din 20) din cazuri din grupul de control ($p = 0.0001$). La pacienţii cu sindrom de citoliză, care consumau mai mult de 20 ml de alcool pe zi, numărul de pacienţi cu riscurile mari a fost de 50% (20 din 40) şi nu a avut diferenţe semnificative cu cei cu sindrom de citoliză şi consumul mic de etanol – 66% ($p = 0.014$), respectiv (Figura 5.2).

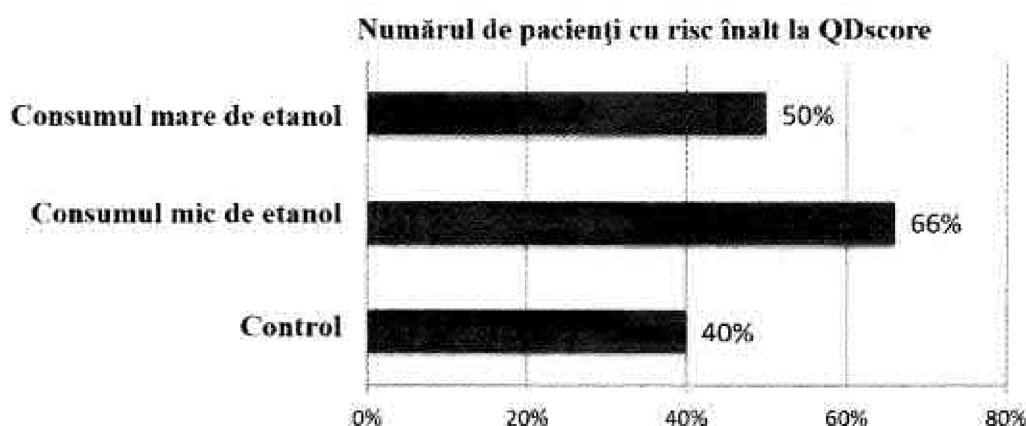


Figura 5.2 Prevalenţa riscului înalt al QDscorului la pacienţi cu sindrom de citoliză şi grupa de control

Așadar, pacienții cu sindrom de citoliză au avut prevalența mai mare a riscului înalt al dezvoltării diabetului zaharat tip 2, în următorii 10 ani, estimate prin ecuația QDscore, în comparație cu persoane cu activitate normală a transaminazelor. Prevalența riscului înalt al dezvoltării diabetului zaharat nu diferă semnificativ în funcție de cantitatea etanolului consumat.

Bibliografie:

1. ADAMI H.O., CHOW W.H., NYRACN O., BERNE C., LINET M.S. et al. *Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus.* J Natl Cancer Inst 1996,88: 1472-1477.
2. ADAMS L.A., HARMSEN S., St SAUVER J.L., CHARATCHARO-ENWITTHAYA P., ENDERS F.B. et al. *Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: a community-based cohort study*. Am J Gastroenterol 105; 2010: 1567-1573.
3. ANGULO P., KLEINER D.E., DAM-LARSEN S., ADAMS L.A., BJORNSSON E.S. et al. *Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease.* Gastroenterology 2015; 149: 389-397.
4. ANSTEE Q.M., DAY C.P. *The genetics of NAFLD.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10: 645-655.
5. ANSTEE Q.M., TARGHER G., DAY C.P. *Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013; 10:330–44.
6. ARMSTRONG M.J., HAZLEHURST J.M., HULL D., GUO K., BORROWS S., YU J. et al. *Abdominal subcutaneous adipose tissue insulin resistance and lipolysis in patients with non-alcoholic steatohepatitis.* Diabetes Obes Metab. 2014; 16:651–60.
7. ARMSTRONG M.J., HAZLEHURST J.M., PARKER R., KOUSHIAPPI E., MANN J. et al. *Severe asymptomatic non-alcoholic fatty liver disease in routine diabetes care; a multi-disciplinary team approach to diagnosis and management.* QJM 2014; 107: 33-41.
8. ASCHA M.S., HANOUNEH I.A., LOPEZ R., TAMIMI T.A., FELDSTEIN A.F. et al. *The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis.* Hepatology 2010; 51: 1972-1978.
9. AYALA A., MUNOZ M.F., ARGUELLES S. *Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal.* Oxidative Med Cell Longev. vol. 2014, Article ID 360438, 31 pages, 2014. https://doi.org/10.1155/2014/360438.
10. BAE J.C., RHEE E.J., LEE W.Y., PARK S.E., PARK C.Y. et al. *Combined effect of nonalcoholic fatty liver disease and impaired fasting glucose on the development of type 2*

diabetes: a 4-year retrospective longitudinal study. Diabetes Care 2011; 34: 727-729.

11. BALKAU B., ESCHWEGE E., DUCIMETIERE P., RICHARD J.L., WARNET J.M. *The high risk of death by alcohol related diseases in subjects diagnosed as diabetic and impaired glucose tolerant:* the Paris Prospective Study after 15 years of follow-up. J Clin Epidemiol 1991;44: 465-474.
12. BELFORT R., MANDARINO L., KASHYAP S., WIRFEL K., PRATIPANAWATR T., BERRIA R. et al. *Dose–response effect of elevated plasma free fatty acid on insulin signaling*. Diabetes. 2005; 54:1640–8.
13. BERGQVIST C.J., SKOIEN R., HORSFALL L., CLOUSTON A.D., JONSSON J.R. et al. (2013). *Awareness and opinions of non-alcoholic fatty liver disease by hospital specialists*. Intern Med J 2013; 43: 247-253.
14. BHATIA L.S., CURZEN N.P., CALDER P.C., BYRNE C.D. *Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor?* Eur Heart J 2012; 33: 1190-1200.
15. BODEN G. *Obesity, insulin resistance and free fatty acids*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2011;1 8:139–43.
16. BRAUN R., BUETOW K. *Pathways of distinction analysis: a new technique for multi-SNP analysis of GWAS data*. PLoS Genet 2011; 7: e1002101.
17. BREHM A., KRSSAK M., SCHMID A.I., NOWOTNY P., WALDHAUSL W., RODEN M. *Increased lipid availability impairs insulin-stimulated ATP synthesis in human skeletal muscle*. Diabetes. 2006; 55:136–40.
18. BROWNING J.D., SZCZEPANIAK L.S., DOBBINS R., NUREMBERG P., HORTON J.D., COHEN J.C. et al. *Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity.* Hepatology. 2004; 40:1387–95.
19. BUGIANESI E., GASTALDELLI A., VANNI E., GAMBINO R., CASSADER M., BALDI S. et al. *Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms*. Diabetologia. 2005; 48:634–42.
20. CHANG Y., JUNG H.S., YUN K.E., CHO J., CHO Y.K., RYU S. *Cohort study of non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD fibrosis score, and the risk of incident diabetes in a Korean population*. Am JGastroenterol. 2013; 108:1861–8.
21. De MARCO R., LOCATELLI F., ZOPPINI G., VERLATO G., BONORA E. et al. *Cause-specific mortality in type 2 diabetes*. The Verona Diabetes Study. Diabetes Care 1999; 22: 756-761.
22. De MINICIS S., RYCHLICKI C., AGOSTINELLI L., SACCOMANNO

S., CANDELARESI C., TROZZI L. et al. *Dysbiosis contributes to fibrogenesis in the course of chronic liver injury in mice.* Hepatology. 2014; 59:1738–49.

23. DeFRONZO R.A. *Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links.* The Claude Bernard Lecture 2009. Diabetologia. 2010; 53:1270–87.
24. Del PRATO S. *Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies.* Diabet Med. 2009; 26:1185–92.
25. Del VECCHIO BLANCO C., GENTILE S., MARMO R., CARBONE L., COLTORTI M. *Alterations of glucose metabolism in chronic liver disease.* Diabetes Res Clin Pract 1990, 8: 29-36.
26. Dela PENA A., LECLERCQ I., FIELD J., GEORGE J., JONES B., FARRELL G. *NFkappaB activation, rather than TNF, mediates hepatic inflammation in a murine dietary model of steatohepatiti s .* Gastroenterology. 2005; 129:1663–74.
27. DESVERGNE B., FEIGE J.N., CASALS-CASAS C. *PPAR-mediated activity of phthalates: A link to the obesity epidemic?* Mol Cell Endocrinol. 2009; 304:43–8.
28. DONATH M.Y., SHOELSON S.E. *Type 2 diabetes as an inflammatory disease.* Nat Rev Immunol. 2011; 11:98–107.
29. EKSTEDT M., FRANZACN L.E., MATHIESEN U.L., THORELIUS L., HOLMQVIST M. et al. *Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes.* Hepatology 2006; 44: 865-873.
30. El-SERAG H.B., TRAN T., EVERHART J.E. *Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma.* Gastroenterology 2004, 126: 460-468.
31. ERIKSSON J.W. *Metabolic stress in insulin's target cells leads to ROS accumulation – a hypothetical common pathway causing insulin resistance.* FEBS Lett. 2007; 581:3734–42.
32. FEINBERG A.P. *Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease.* Nature 2007; 447: 433-440.
33. FRACANZANI A.L., VALENTI L., BUGIANESI E., ANDREOLETTI M., COLLI A., VANNI E. et al. *Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes.* Hepatology. 2008; 48: 792–8.
34. GAGGINI M., MORELLI M., BUZZIGOLI E. et al. *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease.* Nutrients. 2013; 5:1544–60.

35. GASTALDELLI A., CUSI K., PETTITI M., HARDIES J., MIYAZAKI Y., BERRIA R. et al. *Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects.* Gastroenterology. 2007; 133: 496–506.
36. GASTALDELLI A., MIYAZAKI Y., PETTITI M., BUZZIGOLI E., MAHANKALI S., FERRANNINI E. et al. *Separate contribution of diabetes, total fat mass, and fat topography to glucose production, gluconeogenesis, and glycogenolysis.* J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:3914–21.
37. GASTALDELLI A., MIYAZAKI Y., PETTITI M., SANTINI E., CIOCIARO D., DEFRONZO R.A. et al. *The effect of rosiglitazone on the liver: decreased gluconeogenesis in patients with type 2 diabetes.* J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:806–12.
38. GRASSELLI E., VOCI A., DEMORI I., De MATTEIS R., COMPALATI A.D., GALLO G. et al. *Effects of binge ethanol on lipid homeostasis and oxidative stress in a rat model of nonalcoholic fatty liver disease.* J Physiol Biochem. 2014; 70:341–53.
39. GUARIGUATA L., WHITING D.R., HAMBLETON I., BEAGLEY J., LINNENKAMP U. et al. *Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035.* Diabetes Res Clin Pract 2014; 103: 137-149.
40. GULERIA A., DUSEJA A., KALRA N., DAS A., DHIMAN R. et al. *Patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) have an increased risk of atherosclerosis and cardiovascular disease.* Trop Gastroenterol 2013; 34: 74-82.
41. HARMAN D.J., KAYE P.V., HARRIS R., SUZUKI A., GAZIS A. et al. *Prevalence and natural history of histologically proven chronic liver disease in a longitudinal cohort of patients with type 1 diabetes.* Hepatology 2014; 60: 158-168.
42. HARRISON S.A., DAY C.P. *Benefits of lifestyle modification in NAFL D.* Gut. 2007; 56:1760–9.
43. HATCH E.E., NELSON J.W., QURESHI M.M., WEINBER G. J., MOORE L.L., SINGER M. et al. *Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data,* 1999–2002. Environ Health. 2008; 7:27.
44. HIPPISLEY-COX J., COUPLAND C., ROBSON J. et al. *Predicting risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore.* BMJ 2009; 338:b880, doi: 10.1136/bmj.b880
45. ITANI S.I., RUDERMAN N.B., SCHMIEDER F., BODEN G. *Lipid-induced*

insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and IkappaB-alpha. Diabetes. 2002; 51:2005–11.

46. JIMBA S., NAKAGAMI T., TAKAHASHI M., WAKAMATSU T., HIROTA Y. et al. *Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults.* Diabet Med 2005; 22: 1141-1145.
47. JOHNSON R.J., NAKAGAWA T., SANCHEZ-LOZADA L.G., SHAFIU M., SUNDARAM S., LE M. et al. *Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity.* Diabetes. 2013; 62:3307–15.
48. KALLMAN J.B., ARSALLA A., PARK V., DHUNGEL S., BHATIA P. et al. (2009). *Screening for hepatitis B, C and non-alcoholic fatty liver disease: a survey of community-based physicians.* Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 1019-1024.
49. KAWAMURA Y., ARASE Y., IKEDA K., SEKO Y., IMAI N. et al. *Large-scale long-term follow-up study of Japanese patients with non-alcoholic Fatty liver disease for the onset of hepatocellular carcinoma.* Am J Gastroenterol 2012; 107: 253-261.
50. KELSEY M.M., FORSTER J.E., Van PELT R.E., REUSCH J.E., NADEAU K.J. *Adipose tissue insulin resistance in adolescents with and without type 2 diabetes.* Pediatr Obes. 2014; 9:373–80.
51. KOENIG W., KARAKAS M., ZIERER A., HERDER C., BAUMERT J., MEISINGER C. et al. *Oxidized LDL and the risk of coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg Study.* Clin Chem. 2011; 57:1196–200.
52. KOTRONEN A., JUURINEN L., HAKKARAINEN A., WESTERBACKA J., CORNER A., BERGHOLM R. et al. *Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine aminotransferase compared with equally obese nondiabetic subjects.* Diabetes Care. 2008; 31: 165–9.
53. KOTRONEN A., SEPPANEN-LAAKSO T., WESTERBACKA J., KIVILUOTO T., AROLA J., RUSKEEPAA A.L. et al. *Hepatic stearoyl-CoA desaturase (SCD)-1 activity and diacylglycerol but not ceramide concentrations are increased in the nonalcoholic human fatty liver.* Diabetes. 2009; 58:203–8.
54. LAMBERT J.E., RAMOS-ROMAN M.A., BROWNING J.D. et al. *Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease.* Gastroenterology. 2014;146: 726–35.
55. LATTUADA G., RAGOGNA F., PERSEGHIN G. *Why does NAFLD predict type 2 diabetes?* Curr Diabetes Rep. 2011; 11:167–72.
56. LEE D.H., LEE I.K., JIN S.H., STEFFES M., JACOBS JR. D.R. *Association*

between serum concentrations of persistent organic pollutants and insulin resistance among nondiabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. Diabetes Care. 2007; 30:622–8.

57. LEE D.H., LEE I.K., SONG K., STEFFES M., TOSCANO W., BAKER B.A. et al. *A strong dose–response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999–2002.* Diabetes Care. 2006; 29:1638–44.
58. LEHRKE M., LAZAR M.A. *The many faces of PPARgamma.* Cell. 2005; 123:993–9.
59. LEUNG C.M., LAI L.S., WONG W.H., CHAN K.H., LUK Y.W. et al. (2009). *Nonalcoholic fatty liver disease: an expanding problem with low levels of awareness in Hong Kong.* J Gastroenterol Hepatol 2009; 24: 1786-1790.
60. LI H., XU R., PENG X., WANG Y., WANG T. *Association of glucokinase regulatory protein polymorphism with type 2 diabetes and fasting plasma glucose: a meta-analysis.* Mol Biol Rep 2013; 40: 3935-3942.
61. LIND P.M., ROOS V., RONN M., JOHANSSON L., AHLSTROM H., KULLBERG J. et al. *Serum concentrations of phthalate metabolites are related to abdominal fat distribution two years later in elderly women.* Environ Health. 2012; 11:21.
62. LIND P.M., ZETHELIUS B., LIND L. *Circulating levels of phthalate metabolites are associated with prevalent diabetes in the elderly.* Diabetes Care. 2012; 35:1519–24.
63. LIU W.Y., LUDA J., DU X.M., SUN J.Q., GE J.,WANG R.W. et al. *Effect of aerobic exercise and low carbohydrate diet on pre-diabetic nonalcoholic fatty liver disease in postmenopausal women and middle aged men–the role of gut microbiota composition: study protocol for the AELC randomized controlled tria*. BMC Public Health. 2014;14:48.
64. LOMONACO R., ORTIZ-LOPEZ C., ORSAK B. et al. *Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease.* Hepatology. 2012;55:1389–97.
65. LOOMBA R., ABRAHAM M., UNALP A. et al. *Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis.* Hepatology. 2012; 56:943–51.
66. LYSSENKO V., LUPI R, MARCHETTI P., Del GUERRA S., ORHO-MELANDER M. et al. *Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes.* J Clin Invest 2007; 117: 2155-2163.
67. MAHESHWARI A., THULUVATH P.J. *Cryptogenic cirrhosis and NAFLD: are*

they related? Am J Gastroenterol 2006; 101: 664-668.

68. MAKKI K., FROGUEL P., WOLOWCZUK I. *Adipose tissue in obesityrelated inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines*. ISRN Inflamm. 2013; 2013:139239.
69. MARCHESINI G., BIANCHI G.P., FORLANI G., RUSTICALI A.G., PATRONO D. et al. *Insulin resistance is the main determinant of impaired glucose tolerance in patients with liver cirrhosis*. Dig Dis Sci 1987; 32: 1118-1124.
70. MARGARITI E., DEUTSCH M., MANOLAKOPOULOS S. et al. *Non-alcoholic fatty liver disease may develop in individuals with normal body mass index*. Ann Gastroenterol. 2012; 25:45–51.
71. MARRA F., GASTALDELLI A., SVEGLIATI BARONI G., TELL G., TIRIBELLI C. *Molecular basis and mechanisms of progression of non-alcoholic steatohepatitis*. Trends Mol Med. 2008; 14:72–81.
72. MIELE L., VALENZA V., La TORRE G., MONTALTO M., CAMMAROTA G., RICCI R. et al. *Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology. 2009; 49: 1877–87.
73. MOFRAD P., CONTOS M.J., HAQUE M., SARGEANT C., FISHER R.A. et al. *Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values*. Hepatology 2003; 37: 1286-1292.
74. MOSCHEN A.R., KASER S., TILG H. *Non-alcoholic steatohepatitis: a microbiota-driven disease*. Trends Endocrinol Metab: TEM. 2013; 24:537–45.
75. MUSSO G., CASSADER M., BO S., DE MICHIELI F., GAMBINO R. *Sterol regulatory element-binding factor 2 (SREBF-2) predicts 7-year NAFLD incidence and severity of liver disease and lipoprotein and glucose dysmetabolism*. Diabetes 2013; 62: 1109-1120.
76. MUSSO G., GAMBINO R., CASSADER M. *Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. Prog Lipid Res. 2009; 48:1–26.
77. MUSSO G., GAMBINO R., PACINI G., PAGANO G., DURAZZO M. et al. *Transcription factor 7-like 2 polymorphism modulates glucose and lipid homeostasis, adipokine profile, and hepatocyte apoptosis in NASH*. Hepatology 2009; 49: 426-435.
78. NEEL B.A., SARGIS R.M. *The paradox of progress: environmental disruption of metabolism and the diabetes epidemic*. Diabetes. 2011; 60:1838–48.
79. NEELAND I.J., TURER A.T., AYERS C.R., POWELL-WILEY T.M.,

VEGA G.L., FARZANEH-FAR R. et al. *Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults.* JAMA. 2012; 308:1150–9.

80. NEWBOLD R.R., PADILLA-BANKS E., JEFFERSON W.N., HEINDEL J.J. *Effects of endocrine disruptors on obesity.* Int J Androl. 2008; 31:201–8.
81. NEWBOLD RR. *Impact of environmental endocrine disrupting chemicals on the development of obesity.* Hormones (Athens). 2010; 9:206–17.
82. PACANA T., FUCHS M. *The cardiovascular link to nonalcoholic fatty liver disease: a critical analysis.* Clin Liver Dis 2012; 16: 599-613.
83. PARK S.K., SEO M.H., SHIN H.C., RYOO J.H. *Clinical availability of nonalcoholic fatty liver disease as an early predictor of type 2 diabetes mellitus in Korean men: 5-year prospective cohort study.* Hepatology 2013; 57:1378-1383.
84. **PELTEC A.**, LUPAŞCO I. *Riscurile dezvoltării diabetului zaharat tip 2 la pacienţi cu sindrom de citoliză.* În: Anale ştiinţifice ale Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu". Chişinău, 2010, vol. 3, p. 178-181. ISBN 978-9975-913-76-8. ISSN 1857-1719.
85. PORTILLO S. P., BRIL F., MAXIMOS M., LOMONACO R., BIERNACKI D. et al. (2015). *High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels.* J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 2231-2238.
86. PORTILLO SANCHEZ P., BRIL F., MAXIMOS M., LOMONACO R., BIERNACKI D., ORSAK B., SUBBARAYAN S., WEBB A., HECHT J., CUSI K. *High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels.* The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2014: jc20142739.
87. POSTIC C., GIRARD J. *Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice.* J Clin Invest. 2008; 118:829–38.
88. PUDDU A., SANGUINETI R., MONTECUCCO F., VIVIANI G.L. *Evidence for the gut microbiota short-chain fatty acids as key pathophysiological molecules improving diabetes.* Mediat Inflamm. vol. 2014, Article ID 162021, 9 pages, 2014. https://doi.org/10.1155/2014/ 162021.
89. RAFIQ N., BAI C., FANG Y., SRISHORD M., MCCULLOUGH A. et al. *Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver.* Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7:234-238.

90. RAMOS-ARELLANO L.E., MUNOZ-VALLE J.F., De la CRUZ-MOSSO U., SALGADO-BERNABE A.B., CASTRO-ALARCON N., PARRA-ROJAS I. *Circulating CD36 and oxLDL levels are associated with cardiovascular risk factors in young subjects*. BMC Cardiovasc Disord. 2014; 14:54.
91. RUHL C.E., EVERHART J.E. *Fatty liver indices in the multiethnic United States National Health and Nutrition Examination Survey*. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 41:65–76.
92. RUZZIN J., PETERSEN R., MEUGNIER E., MADSEN L., LOCK E.J., LILLEFOSSE H. et al. *Persistent organic pollutant exposure leads to insulin resistance syndrome*. Environ Health Perspect. 2010; 118:465–71.
93. SANDERBERG C., STAYL P., ASKLING J., GLAUMANN H., LINDBERG G. et al. *Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up*. Hepatology 2010; 51: 595-602.
94. SANYAL A., POKLEPOVIC A., MOYNEUR E., BARGHOUT V. *Populationbased risk factors and resource utilization for HCC: US perspective*. Curr Med Res Opin 2010; 26: 2183-2191.
95. SANYAL A.J., BANAS C., SARGEANT C., LUKETIC V.A., STERLING R.K. et al. *Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C*. Hepatology 2006; 43: 682-689.
96. SCAGLIONI F., CICCIA S., MARINO M., BEDOGNI G., BELLENTANI S. *ASH and NASH*. Dig Dis 2011; 9: 202-210.
97. SHETTY A., WILSON S., KUO P., LAURIN J.L., HOWELL C.D. et al. *Liver transplantation improves cirrhosis-associated impaired oral glucose tolerance*. Transplantation 69; 2000: 2451-2454.
98. SILVERMAN J.F., O'BRIEN K.F., LONG S., LEGGETT N., KHAZANIE P.G. et al. *Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes*. Am J Gastroenterol 1990; 85: 1349-1355.
99. STEFAN N., STAIGER H., HARING H.U. *Dissociation between fatty liver and insulin resistance: the role of adipose triacylglycerol lipase*. Diabetologia. 2011; 54:7–9.
100. STRABLE M.S., NTAMBI J.M. *Genetic control of de novo lipogenesis: role in diet-induced obesity*. Crit Rev BiochemMol Biol. 2010; 45: 199–214.
101. SUNG K.C., KIM B.S., CHO Y.K., PARK D.I., WOO S. et al. *Predicting incident fatty liver using simple cardio-metabolic risk factors at baseline*. BMC Gastroenterol 2012; 12: 84.

102. TARGHER G., BERTOLINI L., PADOVANI R., RODELLA S., TESSARI R. et al. *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients*. Diabetes Care 2007; 30: 1212-1218.
103. TARGHER G., BYRNE C.D. *Clinical review: nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications.* J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:483–95.
104. TARGHER G., DAY C.P., BONORA E. *Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease.* N Engl J Med 2010; 363: 1341-1350.
105. TILG H., MOSCHEN A.R. *Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis.* Hepatology. 2010; 52:1836–46.
106. TRAUNER M., ARRESE M., WAGNER M. *Fatty liver and lipotoxicity*. Biochim Biophys Acta. 1801; 2010:299–310.
107. VERNON G., BARANOVA A., YOUNOSSI Z.M. *Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults.* Aliment Pharmacol Ther. 2011;34:274–85
108. WHITING D.R., GUARIGUATA L., WEIL C., SHAW J. *IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030*. Diabetes Res Clin Pract 2011; 94: 311-321.
109. WIELAND A.C., METTLER P., MCDERMOTT M.T., CRANE L.A., CICUTTO L.C. et al. (2015). *Low awareness of nonalcoholic fatty liver disease among patients at high metabolic risk.* J Clin Gastroenterol 2015; 49: e6-6e10.
110. WIELAND A.C., QUALLICK M., TRUESDALE A., METTLER P., BAMBHA K.M. (2013). *Identifying practice gaps to optimize medical care for patients with nonalcoholic fatty liver disease.* Dig Dis Sci 2011; 58: 2809-2816.
111. WILLIAMS C.D., STENGEL J., ASIKE M.I., TORRES D.M., SHAW J. et al. *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a large middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study.* Gastroenterology 2011; 140: 124-131.
112. WILMOT E.G., EDWARDSON C.L., ACHANA F.A., DAVIES M.J., GORELY T., GRAY L.J.,et al. *Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis*. Diabetologia. 2012; 55:2895–905.
113. WONG V.W., WONG G.L., YIP G.W., LO A.O., LIMQUIACO J. et al. (2011). *Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease.* Gut 2011; 60: 1721-1727.

114. YAMAZAKI H., TSUBOYA T., TSUJI K., DOHKE M., MAGUCHI H. *Independent association between improvement of nonalcoholic fatty liver disease and reduced incidence of type 2 diabetes.* Diabetes Care 2015; 38: 1673-1679.

115. YKI-JARVINEN H. *Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome.* Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2(11):901–10.

116. YOUNOSSI Z.M., STEPANOVA M., NEGRO F., HALLAJI S., YOUNOSSI Y., LAM B. et al. *Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States.* Medicine. 2012; 91:319–27.

117. YUSUF S., HAWKEN S., OUNPUU S., DANS T., AVEZUM A. et al. *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study)*: case-control study. Lancet 2004; 364: 937-952.

118. ZELBER-SAGI S., RATZIU V., OREN R. *Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence.* World J Gastroenterol: WJG. 2011; 17:3377–89.

119. ZIVKOVIC A.M., GERMAN J.B., SANYAL A.J. *Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease.* Am J Clin Nutr. 2007; 86:285–300.

6

IMPACTUL TULBURĂRILOR DE SOMN ASUPRA DEZVOLTĂRII BFGNA

Somnul este important pentru menținerea homeostaziei organismului. Tulburările de somn sunt probleme de sănătate comune în societatea modernă. Un singur studiu epidemiologic a estimat că 21,4% din populația generală japoneză suferă de insomnie [24].

Apneea obstructivă de somn (AOS) este cea mai cunoscută tulburare caracterizată prin colaps parțial sau complet al căilor respiratorii superioare în timpul somnului. Simptomele proeminente al AOS includ sforăit zgomotos în timpul nopții, treziri frecvente și somnolență excesivă din timpul zilei.

AOS este caracterizată prin:

1) hipoxemie intermitentă nocturnă reprezentată de numărul de episoade de desaturare de oxigen per oră supra durata totală a somnului (indicele de desaturare de oxigen – IDO) și
2) hipoxia asociată somnului, reprezentată prin procentul de timp petrecut cu o saturație de oxigen (SpO2) sub 90% per timpul total al somnului (% T <90).

AOS este o afecțiune comună, care afectează 2-4% din populația generală și 35-45% dintre persoanele obeze [29,51]. Tot mai multe dovezi denotă că AOS predispune indivizii la dezvoltarea sindromului metabolic, diabetului zaharat și patologiei cardiovasculare [26,33,50].

Durata somnului obișnuit este strâns asociată cu riscul de obezitate, diabet zaharat, hipertensiune arterială, boli cardiovasculare, precum și nivelul seric ale lipidelor crescut [6,7,13,15,21,49]. Recent, *Kim și colab.* [23] au arătat că a existat o asociere semnificativă între riscul crescut de BFGNA și durata scurtă

a somnului sau calitatea proastă a somnului la coreenii de vârstă medie. În mod similar, durata scurtă a somnului a fost strâns asociată cu ficatul gras la bărbații japonezi, cu toate că ficatul gras alcoolic nu a fost exclus din analiză [17].

6.1 ASOCIEREA DINTRE TULBURĂRILE SOMNULUI ȘI BOALA FICATULUI GRAS NON-ALCOOLIC

Sindromul de apnee în somn (SAS) este cea mai bine cunoscută și bine descrisă tulburare a somnului asociată cu BFGNA [37]. Cu toate acestea, prevalența SAS, în Japonia, este estimată numai la 2-4% [22], precum BFGNA este prezentă la 29,7% dintre adulții japonezi [11]. Prin urmare, este imposibil de explicat asocierea dintre tulburările somnului și BFGNA numai prin SAS.

Stilul de viață este un factor important pentru dezvoltarea sindromului metabolic și este asociat cu BFGNA. *Imaizumi H. și colab.* au confirmat faptul că durata scurtă de somn ar putea fi un factor de risc independent pentru BFGNA la femei, după ajustarea pentru factorii privind stilul de viață [19]. În plus, acest autor relatează că durata scurtă a somnului a fost, de asemenea, un factor de risc independent pentru obiceiurile alimentare nesănătoase, cum ar fi evitarea micului dejun. Studiile anterioare au relevat că evitarea micului dejun este asociată cu obezitatea [16,18]. Astfel, durata scurtă de somn induce obiceiurile alimentare nesănătoase și ar putea provoca indirect debutul BFGNA la femei, cu toate că autorii nu au putut confirma asocierea evitării micului dejun cu BFGNA. Deși mecanismul exact al influenței duratei somnului asupra debutului BFGNA rămâne necunoscut, sunt propuse câteva posibile explicații. S-a demonstrat că durata scurtă a somnului și calitatea proastă a lui poate afecta semnalizarea insulinei și a toleranței la glucoză [3,42]. În plus, la femei, durata scurtă și calitatea proastă a somnului pot determina dezvoltarea rezistenței la insulină și inflamația subclinică [30]. Tulburările de somn induc citokinele inflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală alfa și interleukina-6, care sunt asociate cu progresia BFGNA [41]. Restricția croni-

că de somn modifică echilibrul hormonal al leptinei și ghrelinei, care reglează apetitul [32]. Cu toate acestea, efectul somnului de scurtă durată asupra BFGNA la bărbați este controversat. Recent, un studiu a relevat că la bărbații japonezi durata scurtă a somnului reduce riscul de debut al BFGNA [36]. *Imaizumi H, și colab.* nu au evidențiat nicio asociere semnificativă între durata somnului și BFGNA la bărbați [19].

6.2 APNEE OBSTRUCTIVĂ DE SOMN ȘI BOALA FICATULUI GRAS NON-ALCOOLIC

În prezent, asocierii AOS cu BFGNA îi este acordată tot mai mare atenție. Astfel, atât AOS, cât și boala ficatului gras sunt foarte răspândite și fiecare are un impact asupra prognozei pacienților. În ultimul deceniu, din momentul apariției primului studiu, care a arătat prezența asocierii dintre AOS și boala ficatului gras [7], acest obiectiv important a suscitat interesul cercetătorilor, iar multe studii au arătat că AOS este asociat cu progresia histologică, radiologică și a biomarkerilor bolii ficatului gras [1,4,8,10,20,34,35,40,46,47]. *Mishra și colab., Polotsky și colab., și Aron-Wisnewsky și colab.* au prezentat studiile care au investigat asocierea histologică și au raportat că cea mai mică saturație de oxigen în timpul somnului, scăderea medie a saturației de oxigen, cauzată de AOS, sunt asociate cu prezența inflamației și fibrozei în ficatul gras [1,35,40]. Aceste descoperiri au arătat că hipoxia ce ține de AOS ar putea juca un important rol în progresia steatozei hepatice.

Totuși, este, încă, neclar dacă AOS este asociată cu debutul sau stadiul incipient al bolii ficatului gras, descris ca acumularea de țesut adipos în ficat. În plus, deși studiile umane recente au investigat asocierea dintre AOS și BFGNA la pacienții cu obezitate morbidă [19,37], în modelele animale ale AOS, expunerea la hipoxie intermitentă timp de 5 zile a crescut conținutul de trigliceride hepatice la şoarecii slabi, fără ficat gras, dar nu și la șoarecii obezi cu ficat gras, deja, în momentul începerii studiului. Au fost necesare 12 săptămâni de expunere pentru a identifica o creştere similară și semnificativă a trigliceridelor hepatice la șoarecii obezi [27,28]. Aceste studii au arătat că proteina 1

de legare a elementului sterol reglementat (sterol regulatory element binding protein 1 – SREBP-1), un factor de transcriere-cheie a biosintezei lipidelor și stearoil-coenzima A desaturaza 1 (SCD-1), o enzimă SREBP-1 indusă a biosintezei lipidelor, au fost activați în ficat, în paralel cu creșterea conținutului de trigliceride hepatice. A fost nevoie de 5 zile, la șoarecii slabi și 12 săptămâni, la șoarecii obezi până în momentul când activarea SREBP-1 a devenit semnificativă. Cu toate acestea, diferențele în mecanismele de activare a SREBP-1 și SCD-1 în dependență de durată expunerii la hipoxie intermitentă nu au fost, în mod clar, explicate [27,28].

Studii recente mari la pacienții cu obezitate extremă, care au efectuat polisomnografie, urmată de chirurgia bariatrică și biopsia hepatică, au demonstrat o asociere între severitatea AOS, hipoxia cronică intermitentă și BFGNA [9,25,27,35,38,40,45,48]. Creșterea volumul dovezilor sugerează că hipoxia cronică intermitentă, care apare în AOS severă, poate provoca leziuni hepatice ce contribuie la patogeneza steatohepatitei non-alcoolice și asocierea acesteia cu fibroza hepatică. Rezistența la insulină și metabolismul anormal al acizilor grași sunt factori cunoscuți ai dezvoltării steatozei hepatice. AOS este asociat, în mod independent, cu rezistența la insulină [40]. Hipoxia episodică, în acest context, poate constitui un factor suplimentar nociv, care provoacă progresia spre steatohepatita și fibroza hepatică. Mecanismele posibile ale dezvoltării leziunilor hepatice suplimentare, induse de hipoxia cronică intermitentă, includ formarea de specii reactive de oxigen, care provoacă peroxidarea lipidelor și lezarea hepatocitelor [31]. În plus, hipoxia poate fi un stimul pentru producerea de adipokine proinflamatorii din țesutul adipos în obezitate și, eventual, citokinelor inflamatorii din alte țesuturi, de fapt, nivelul cărora și este crescut în AOS [1,40,44]. *Benotti P. și colab.* a constatat că AOS cu parametrii de hipoxie severă este asociată cu o prevalență mai mare a inflamației lobulare și a fibrozei hepatice numai în absența sindromului metabolic [2]. Mai exact, la pacienții fără sindrom metabolic, creșterea severității hipoxiei și indicelui de apnee-hipopnee crește, în mod semnificativ, prevalența variantei mai severe a BFGNA. Cu toate acestea, în eșalonul pacienților cu sindrom metabolic, efec-

tul de hipoxie este exercitat pe un teren unde severitatea BFGNA este puternic influențată de acest sindrom.

Efectele AOS asupra BFGNA constituie o sursă separată de leziuni hepatice, care poate implica căi biologice, ce pot fi similare cu mecanismele care provoacă leziunile hepatice, ce apar în sindromul metabolic. Astfel, o asociere între hipoxemia indusă de AOS, acumularea grăsimii în ficat și obezitatea (în special, acumularea de grăsime viscerală, care este mai importantă în acumularea grăsimii în ficat, decât indicele de masă corporală (IMC) [12]) nu a fost stabilită. În plus, limitele gradului de obezitate sau de acumulare de grăsime viscerală necesară pentru o asociere semnificativă între AOS și acumularea grăsimii în ficat, nu sunt bine cunoscute.

Pe de altă parte, diferențele de sex au fost recunoscute în epidemiologia bolii ficatului gras, cum ar fi prevalența, severitatea și prognosticul [14]. Hormonii sexuali și diferențele în modelele de acumulare de grăsime corporală, inclusiv acumularea de grăsime viscerală, sunt considerate ca fiind principalele cauze ale diferențelor dintre femei și bărbați [43]. Astfel, sexul trebuie să fie considerat un factor important pentru dezvoltarea bolii ficatului gras. Sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua fiziopatologia BFGNA, în asociere cu AOS, precum și pentru determinarea impactului diferențelor bazate pe gen.

În concluzie, boala ficatului gras non-alcoolic are o evoluție mai severă în cazul pacienților care prezintă apnee obstructivă de somn. Hipoxia cauzată de AOS comportă un risc pentru acumularea grăsimii în ficat, menținând inflamația și stimulând dezvoltarea fibrozei. Aceste rezultate sugerează că tratamentul AOS ar putea preveni acumularea grăsimii în ficat și disfuncția hepatică. Sunt necesare studii intervenționiste, care ar putea să confirme eficiența acestor metode de tratament [39].

Bibliografie:

1. KIM K., UCHIYAMA M., OKAWA M., LIU X., OGIHARA R. *An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population.* Sleep 2000; 23: 41–47.
2. YOUNG T., PALTA M., DEMPSEY J., SKATRUD J., WEBER S., BADR S. *The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults.* N Engl J Med 1993; 328:1230–1235.
3. LINDBERG E., GISLASON T. *Epidemiology of sleep-related obstructive breathing.* Sleep Med Rev 2000; 4:411– 433.
4. KONO M., TATSUMI K., SAIBARA T., NAKAMURA A., TANABE N., TAKIGUCHI Y., KURIYAMA T. *Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome.* Chest 2007; 131:1387–1392.
5. WEST S.D., NICOLL D.J., STRADLING J.R. *Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes.* Thorax 2006; 61:945–950.
6. MARIN J.M., CARRIZO S.J., VICENTE E., AGUSTI A.G. *Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study.* Lancet 2005; 365:1046–1053.
7. VORONA R.D., WINN M.P., BABINEAU T.W., ENG B.P., FELDMAN H.R., WARE J.C. *Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal body mass index.* Arch Intern Med 2005; 165: 25–30.
8. CAPPUCCIO F.P., D'ELIA L., STRAZZULLO P., MILLER M.A. *Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis.* Diabetes Care 2010; 33: 414–420.
9. GANGWISCH J.E., HEYMSFIELD S.B., BODEN-ALBALA B., BUIJS R.M., KREIER F., PICKERING T.G., RUNDLE A.G., ZAMMIT G.K., MALASPINA D. *Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey.* Hypertension 2006; 47: 833–839.
10. CAPPUCCIO F.P., COOPER D., D'ELIA L., STRAZZULLO P., MILLER M.A. *Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies.* Eur Heart J 2011; 32: 1484–1492.
11. HOLLIDAY E.G., MAGEE C.A., KRITHARIDES L., BANKS E., ATTIA J. *Short sleep duration is associated with risk of future diabetes but not cardiovascular disease: a prospective study and meta-analysis.* PLoS One 2013; 8:e82305.

12. KANEITA Y., UCHIYAMA M., YOSHIIKE N., OHIDA T. *Associations of usual sleep duration with serum lipid and lipoprotein levels.* Sleep 2008; 31: 645–652.
13. KIM C.W., YUN K.E., JUNG H.S., CHANG Y., CHOI E.S., KWON M.J. et al. *Sleep duration and quality in relation to non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged workers and their spouses.* J Hepatol 2013; 59: 351–357.
14. HSIEH S.D., MUTO T., MURASE T., TSUJI H., ARASE Y. *Association of short sleep duration with obesity, diabetes, fatty liver and behavioral factors in Japanese men.* Intern Med 2011; 50: 2499–2502.
15. MUSSO G., CASSADER M., OLIVETTI C., ROSINA F., CARBONE G., GAMBINO R. *Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease.* A systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2013; 14: 417–431.
16. KAYUKAWA Y., OKADA T. *Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome (in Japanese).* Chiryogaku. 1996; 30: 179–182.
17. EGUCHI Y., HYOGO H., ONO M., MIZUTA T., ONO N., FUJIMOTO K., CHAYAMA K., SAIBARA T. *JSG-NAFLD: Prevalence and associated metabolic factors of non-alcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study.* J Gastroenterol 2012; 47: 586–595.
18. IMAIZUMI H., TAKAHASHI A., TANJI N., ABE K., SATO Y., ANZAI Y., WATANABE H., OHIRA H. *The Association between Sleep Duration and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease among Japanese Men and Women.* Obes Facts. 2015; 8(4): 234-42. doi: 10.1159/000436997. Epub 2015 Jul 1.
19. HORIKAWA C., KODAMA S., YACHI Y., HEIANZA Y., HIRASAWA R., IBE Y., SAITO K., SHIMANO H., YAMADA N., SONE H. *Skipping breakfast and prevalence of overweight and obesity in Asian and Pacifi c regions: a meta-analysis.* Prev Med 2011; 53:260-267.
20. HUANG C.J., HU H.T., FAN Y.C., LIAO Y.M., TSAI P.S. *Associations of breakfast skipping with obesity and health-related quality of life: evidence from a national survey in Taiwan.* Int J Obes (Lond) 2010; 34:720-725.
21. BYBERG S., HANSEN A.L., CHRISTENSEN D.L., VISTISEN D., AADAHL M., LINNEBERG A., WITTE D.R. *Sleep duration and sleep quality are associated differently with alterations of glucose homeostasis.* Diabet Med 2012; 29:e354-360.
22. RAFALSON L., DONAHUE R.P., STRANGES S., LAMONTE M.J., DMOCHOWSKI J., DORN J., TREVISAN M. *Short sleep duration is associated*

with the development of impaired fasting glucose: the Western New York Health Study. Ann Epidemiol 2010; 20:883-889.

23. LIU R., ZEE P.C., CHERVIN R.D., ARGUELLES L.M., BIRNE J., ZHANG S., CHRISTOFFEL K.K., BRICKMAN W.J., ZIMMERMAN D., WANG B., WANG G., XU X., WANG X. *Short sleep duration is associated with insulin resistance independent of adiposity in Chinese adult twins*. Sleep Med 2011; 12:914-919.
24. PRATHER A.A., MARSLAND A.L., HALL M., NEUMANN S.A., MULDOON M.F., MANUCK S.B. *Normative variation in self-reported sleep quality and sleep debt is associated with stimulated pro-infl ammatory cytokine production*. Biol Psychol 2009; 82:12-17.
25. MAGEE C.A., HUANG X.F., IVERSON D.C., CAPUTI P. *Examining the pathways linking chronic sleep restriction to obesity*. J Obes 2010; 2010: 821710.
26. MIYAKE T., KUMAGI T., FURUKAWA S., HIROOKA M., KAWASAKI K., KOIZUMI M., TODO Y., YAMAMOTO S., TOKUMOTO Y., IKEDA Y., ABE M., KITAI K., MATSUURA B., HIASA Y. *Short sleep duration reduces the risk of nonalcoholic fatty liver disease onset in men: a community-based longitudinal cohort study*. J Gastroenterol 2015; 50:583-589.
27. CHIN K., NAKAMURA T., TAKAHASHI K., SUMI K., OGAWA Y., MASUZAKI H. et al. *Effects of obstructive sleep apnea syndrome on serum aminotransferase levels in obese patients*. Am J Med. 2003; 114 (5): 370– 376. PMID: 12714126.
28. TANNÉ F., GAGNADOUX F., CHAZOUILLÈRES O., FLEURY B., WENDUM D., LASNIER E. et al. *Chronic liver injury during obstructive sleep apnea*. Hepatology. 2005; 41 (6): 1290–1296. PMID: 15915459.
29. TATSUMI K., SAIBARA T. *Effects of obstructive sleep apnea syndrome on hepatic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis*. Hepatol Res. 2005; 33 (2): 100–104. PMID:16214391.
30. JOUËT P., SABATÉ J.M., MAILLARD D., MSIKA S., MECHLER C., LEDOUX S. et al. *Relationship between obstructive sleep apnea and liver abnormalities in morbidly obese patients: A prospective study*. Obes Surg. 2007; 17 (4): 478–485. PMID: 17608260.
31. MISHRA P., NUGENT C., AFENDY A., BAI C., BHATIA P., AFENDY M. et al. *Apnoeic-hypopnoeic episodes during obstructive sleep apnoea are associated with histological non-alcoholic steatohepatitis*. Liver Int. 2008; 28 (8): 1080–1086. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01822.x PMID: 18647236.

32. CAMPOS G.M., BAMBHA K., VITTINGHOFF E., RABL C., POSSELT A.M., CIOVICA R. et al. *A clinical scoring system for predicting non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients.* Hepatology. 2008; 47 (6): 1916–1923. doi: 10.1002/hep.22241 PMID: 18433022.
33. POLOTSKY V.Y., PATIL S.P., SAVRANSKY V., LAFFAN A., FONTI S., FRAME L.A. et al. *Obstructive sleep apnea, insulin resistance, and steatohepatitis in severe obesity.* Am J Respir Crit Care Med. 2009; 179 (3): 228–234. doi: 10.1164/rccm.200804-608OC PMID: 18990675.
34. DALTRO C., COTRIM H.P., ALVES E., De FREITAS L.A., ARAÚJO L., BOENTE L. et al. *Non-alcoholic fatty liver disease associated with obstructive sleep apnea: Just a coincidence?* Obes Surg. 2010; 20 (11): 1536–1543. doi: 10.1007/s11695-010-0212-1 PMID: 20556538.
35. ARON-WISNEWSKY J., MINVILLE C., TORDJMAN J., LÉVY P., BOUILLOT J., BASDEVANT A. et al. *Chronic Intermittent Hypoxia is a Major Trigger for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Morbid Obese.* J Hepatol. 2012; 56 (1): 225–233. doi: 10.1016/j.jhep.2011.04.022 PMID: 21703181.
36. COREY K.E., MISDRAJI J., ZHENG H., MALECKI K.M., KNEEMAN J., GELRUD L. et al. *The Absence of Obstructive Sleep Apnea May Protect against Non-Alcoholic Fatty Liver in Patients Undergoing Bariatric Surgery.* PLOS One. 2013; 8(5): e62504. doi: 10.1371/journal.pone.0062504 PMID: 23658732.
37. MINVILLE C., HILLERET M.N., TAMISIER R., ARON-WISNEWSKY J., CLEMENT K., TROCME C. et al. *Non-alcoholic fatty liver disease, nocturnal hypoxia and endothelial function in sleep apnea patients.* Chest. 2014; 145 (3): 525–533. doi: 10.1378/chest.13-0938 PMID: 24264333.
38. LI J., THORNE L.N., PUNJABI N.M., SUN C.K., SCHWARTZ A.R., SMITH P.L. et al. *Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice.* Circ Res. 2005; 97 (7): 698–706. PMID: 16123334.
39. LI J., GRIGORYEV D.N., YE S.Q., THORNE L., SCHWARTZ A.R., SMITH P.L. et al. *Chronic intermittent hypoxia upregulates genes of lipid biosynthesis in obese mice.* J Appl Physiol. 2005; 99 (5): 1643–1648. PMID: 16037401.
40. KNUTSON K., SPIEGEL K., PENEV P., Van CAUTER E. *The metabolic consequences of sleep deprivation.* Sleep Med Rev 2007; 11:163-178.
41. SUNDARAM S., SOKOL R., CAPOCELLI K. et al. *Obstructive sleep apnea and hypoxemia are associated with advanced liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease.* J Pediatr 2014; 164:699-706.

42. COREY K., MISDRAJI J., GELRUD L. et al. *Obstructive sleep apnea is associated with non-alcoholic steatohepatitis and advanced liver histology*. Dig Dis Sci 2015; DOI 10.1007/s10620-015-3650-8.

43. MUSSO G., OLIVETTI C., CASSADER M., GAMBINO R. *Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: emerging evidence and mechanisms*. Semin Liver Dis 2012; 32:49-64.

44. TURKAY C., OZOL D., KASAPOGLU B., KIRBAS I., YLDIRIM Z., YIGITOGLU R. *Influence of obstructive sleep apnea on fatty liver disease: role of chronic intermittent hypoxia*. Respir Care 2012; 57:244-249.

45. MADAN K., BHARDWAJ P., THAREJA S., GUPTA S., SARAYA A. *Oxidant stress and antioxidant status among patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. J Clin Gastroenterol 2006; 40:930-935.

46. STEIROPOULOS P., PAPANAS N.E.N., ANTONIADOU M. et al. *Inflammatory markers in middle-aged obese subjects: does obstructive sleep apnea syndrome play a role?* Mediators Infl amm 2010; 2010:675320.

47. BENOTTI P., WOOD G. C., ARGYROPOULOS G., PACK A., KEENAN B. T., GAO X., GERHARD G. and STILL C. *The impact of obstructive sleep apnea on non-alcoholic fatty liver disease in patients with severe obesity.* Obesity, 2016; 24:871–877. doi:10.1002/oby.21409.

48. FINELLI C., TARANTINO G. *Is visceral fat reduction necessary to Favour metabolic changes in the liver?* J Gastrointestin Liver Dis. 2012; 21 (2): 205–208. PMID: 22720311.

49. HASHIMOTO E., TOKUSHIGE K. *Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH*. J Gastroenterol. 2011; 46 (SUPPL. 1): 63–69. doi: 10.1007/s00535-010-0311-8 PMID: 20844903.

50. SHIMIZU I., KOHNO N., TAMAKI K., SHONO M., HUANG H.W., HE J.H. et al. *Female hepatology: Favorable role of estrogen in chronic liver disease with hepatitis B virus infection*. World J Gastroenterol. 2007; 13 (32): 4295–4305. PMID: 17708600.

51. PELTEC A., IVANOV V., CORLĂTEANU A., TOFAN L., BERLIBA E., ȚURCANU A. DUMBRAVA V., POPOVICI M. *Impactul tulburărilor de somn asupra dezvoltării bolii ficatului gras non-alcoolic.* În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. Chişinău, 2016, 2(51), p. 228-223. ISSN 1857-0011.

7

SINDROMUL OVARULUI POLICHISTIC ŞI BFGNA

Sindromul ovarului polichistic (SOPC) este o afecţiune comună cu multiple complicaţii metabolice. SOPC se numără printre cele mai frecvente boli endocrine ale femeilor, afectând până la 10% dintre femeile de vârstă reproductivă [1,20]. Principalele caracteristici ale SOPC sunt ciclul menstrual cronic anovulator, oligo-amenoreea, hiperandrogenismul ovarian şi hirsutismul [6], alte afecţiuni raportate frecvent la femeile cu SOPC, includ obezitatea, diabetul [13], hipertensiunea [22] şi dislipidemia. Datele existente indică faptul că aproximativ 50% dintre pacientele cu SOPC au rezistenţă la insulină şi îndeplinesc criteriile pentru sindromul metabolic [12]. Se consideră că sindromul metabolic este principalul factor de risc pentru apariţia bolilor cardiovasculare în SOPC [7].

Având în vedere că rezistenţa la insulină este o caracteristică comună atât a BFGNA, cât şi a SOPC, este foarte probabil ca ambele entităţi să coexiste la o anumită pacientă. Această problemă este foarte importantă şi poate avea relevanţă pentru managementul clinic în ceea ce priveşte momentul şi modul de depistare a bolii hepatice la pacienţii cu SOPC.

7.1 SINDROMUL OVARULUI POLICHISTIC

În trecut, SOPC a fost considerată o afecţiune mai puţin frecventă, determinând infertilitatea la unele femei, care au suferit de obezitate şi hirsutism [23]. Cu toate acestea, după stabilirea unor criterii bine definite (anovulaţie cronică şi exces de androgeni) [25], s-a constatat că sindromul este foarte comun. Recent, au fost adoptate criterii diagnostice mai extensive [1,20], iar

SOPC poate fi diagnosticat la pacientele cu cicluri ovulatorii, care au hiperandrogenism clinic (hirsutism sau acnee sau alopecie androgenică) sau biologic (creșterea testosteronului seric sau a indicelui androgenului liber sau dehidroepiandrosteronului sulfat) și prezența ovarelor polichistice la examenul cu ultrasunete (găsirea a cel puțin 12 foliculi de 2-9 mm într-un ovar întreg și/sau un volum ovarian crescut) (criterii ESHRE/ASRM și AES) și la pacientele cu anovulație cronică (oligomenoree sau amenoree sau menstruații normale cu nivel scăzut de progesteron seric în ziua a 22-24-a a ciclului) și ovare polichistice, dar fără exces de androgeni (criterii ESHRE/ASRM) [1,20]. Folosind aceste criterii noi, prevalența SOPC, este, în continuare, mai mare și, probabil, aproape de 10% dintre femeile tinere [1].

7.2 REZISTENȚA LA INSULINĂ ÎN SHNA ȘI SOPC

Rezistența la insulină, evaluată prin modelul de homeostază asistată (HOMA–IR), a demonstrat la pacienții cu BFGNA, independent de prezența obezității și diabetului [9]. Rezistența la insulină, la nivelul țesutului dipos, provoacă o lipoliză accelerată, ce crește fluxul de acizi grași în ficat, favorizând acumularea grăsimii în ficat. Rezistența la insulină și hiperinsulinemia compensatorie crește lipogeneza *de novo* (sinteza acizilor grași în ficat), care, la fel, contribuie la acumularea grăsimii în ficat. Hiperinsulinemia contribuie la diminuarea oxidării lipidelor.

Ambele condiții patologice, atât BFGNA, cât și SOPC sunt asociate cu apariția rezistenței la insulină. Rezistența la insulină, în SOPC, se datorează unui defect post-receptor al transducției semnalului insulinei, care, este prezent, în special, în mușchii scheletici și în țesutul adipos și direcționează acțiunea insulinei asupra metabolismului glucozei și a lipidelor [11]. Alte țesuturi, care exprimă receptori de insulină, sunt ovarele, care sunt insulinosensibile și suferă la creșterea nivelului insulinei circulante (hiperinsulinemie). S-a demonstrat că, în condiții normale, insulina la femei acționează ca un co-gonadotropin și crește sinteza androgenilor indusă de hormon luteinizant în celulele theca și producția estrogenilor provocată de hormonul foliculostimulant în celuluele

granuloase. Această acțiune a insulinei asupra steroidogenezei este conservată în SOPC și „augmentată" din cauza hiperinsulinemiei. În plus, există dovezi că celulele theca din ovarele polichistice sunt mai sensibile la stimularea de către insulină a sintezei androgenului. În plus, hiperinsulinemia scade producția hepatică a globulinei asociate cu hormonii sexuali (sex-hormone binding globulin – SHBG), care este proteina principală de legare pentru testosteron și care prelungește clearance-ul lui metabolic, determinând creșterea biodisponibilității testesteronului. Astfel, rezistența la insulină, caracteristică pentru pacienți cu SOPC, este un factor important care contribuie la excesul de androgeni ovarieni. Excesul de androgen, la rândul său, poate contribui la rezistența la insulină prin modificarea acțiunii insulinei în mușchi și-n țesutul adipos, prin creșterea adipozității viscerale și prin reducerea secreției de adiponectină, hormonul principal al țesutului adipos cu sensibilitate la insulină [11]. Studiile clinice cu sensibilizanți ai insulinei, cum ar fi metformina și pioglitazona, arată că o îmbunătățire a sensibilității la insulină și scăderea insulinei rezultate este însoțită de o scădere a nivelului seric de testosteron la femeile cu SOPC [17].

7.3 MECANISME CARE LEAGĂ BFGNA ȘI SOPC

Având în vedere că BFGNA este mai puțin frecventă la femeile aflate în premenopauză [15], prevalența crescută a BFGNA la pacientele cu SOPC ridică problema factorilor care fac femeile cu SOPC mai predispuse la dezvoltarea BFGNA. Toate aceste date susțin că obezitatea, în special cea viscerală, și rezistența la insulină sunt principalii factori ce leagă BFGNA și SOPC. Acest lucru este susținut și de datele care arată că modificările stilului de viață, inclusiv dieta, pierderea în greutate și exercițiile fizice, fie singure, fie în asociere cu metformin, au efecte benefice la pacienții cu SOPC ce prezintă BFGNA [5,14,19,21].

Unele dintre studii au arătat o asociere semnificativă a BFGNA cu androgeni. Valorile indicelui androgenului liber (IAL) și nivelul testosteronului total au fost asociate pozitiv cu nivelul ridicat al ALAT (valori normale < 33 U / L) și această asociere s-a păstrat după ajustarea privind posibilele efecte ale obezi-

tății, dislipidemiei și rezistenței la insulină [8]. În plus, un studiu de caz-control a demonstrat că pacientele hiperandrogenice (cu IAL ≥ 7) cu SOPC au avut un nivel semnificativ mai mare de grăsime hepatică, măsurată prin spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară (proton, H1 RMN), comparativ cu pacientele cu SOPC normoandrogenice, relațiile studiate au rămas aceleași și după ajustarea privind volumul total de țesut adipos și cel visceral și rezistența la insulină [16].

Un alt studiu a arătat că nivelul markerului seric al apoptozei M30 [fragmentul scindat de caspaza 3 a citokeratinei 18 (CK18)] a fost semnificativ crescut la 12 paciente cu SOPC cu BFGNA fără prezența SHNA dovedită prin biopsie, comparativ cu 12 paciente fără SOPC comparabile după masă ponderală cu BFGNA fără SHNA (diagnosticată morfologic) [2]. Această constatare indică faptul că un „mediu proapoptotic intens" la pacientele cu SOPC cu BFGNA, pare a fi o caracteristică timpurie a BFGNA, chiar dacă SHNA a fost exclusă prin biopsie și poate fi atribuită hiperandrogenismului. O altă constatare a studiului a fost prezența modificării expresiei a două gene din țesutul adipos al pacientelor cu BFGNA și SOPC, comparativ cu pacientele cu BFGNA fără SOPC: o scădere a expresiei acidului ribonucleic mesager (mARN) a receptorului LDL, care poate fi, de asemenea, atribuită hiperandrogenismului și creșterii expresiei mARN a proteinei ninein (NIN) [2]. Există multe dovezi că hiperandrogenismul este legat de BFGNA din SOPC. Excesul de androgen poate contribui la BFGNA la pacientele cu SOPC prin efectele directe asupra ficatului, prin cele indirecte prin modularea sensibilității la insulină și a secreției insulinei, după cum s-a menționat anterior, sau prin creșterea obezității viscerale și prin combinarea acțiunii acestor factori. Rezistența la insulină, la rândul ei, are un factor important care contribuie la excesul de androgeni ovarieni prin afectarea producției, clearance-ului și biodisponibilității androgenilor ovariene, după cum s-a menționat deja. Sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua rolul acestui ciclu vicios de hiperandrogenism și rezistență la insulină în dezvoltarea BFGNA. Cu toate acestea, se poate sugera că hiperandrogenismul ar trebui considerat ca o legătură suplimentară în

sinergic cu obezitatea şi rezistenţa la insulină pentru dezvoltarea BFGNA în SOPC (Figura 7.1).

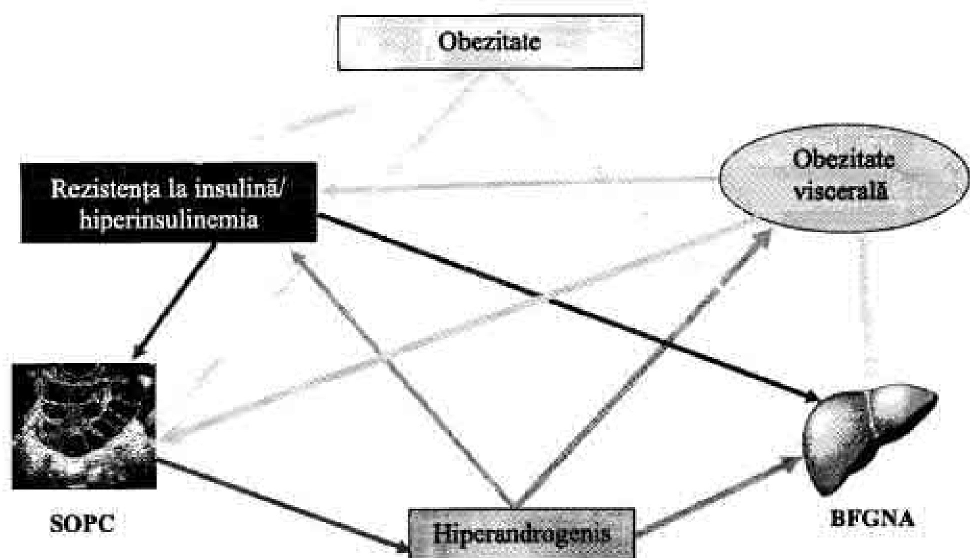


Figura 7.1. Mecanismele ce leaga BFGNA cu SOPC. *Obezitatea şi rezistenţa la insulină au o prevalenţă înaltă la pacientele cu SOPC şi hiperandrogenism, caracteristică predominantă a SOPC, ca factor ce contribuie la dezvoltarea al BFGNA. Hiperandrogenismul poate exercita efecte directe asupra ficatului şi efecte indirecte prin modularea sensibilităţii insulinei şi favorizarea obezităţii viscerale. Rezistenţa la insulină / hiperinsulinemia contribuie la hiperandrogenism prin afectarea producţiei, clirencealui şi biovalabilităţii a androgenilor ovarieni (Adaptat din [24]).*

7.4 LEGĂTURI GENETICE PRESUPUSE

Predispoziţia genetică pentru SOPC a fost demonstrată în studiile efectuate în familii şi la gemene, care estimează o ereditate de aproximativ 70% (24). În plus, creşterea secreţiei, de către celulele theca, a testosteronului şi defectele acţiunii insulinei în fibroblastele cutanate la pacientele cu SOPC sunt susţinute şi de faptul că, în culturile celulare, aceste modificări persistă pe mai multe pasaje celulare, ceea ce sugerează că sunt genetic determinate [4,11]. Astfel, genele conexate cu componentele patogenetice ale SOPC, precum genele ce predispun la obezitate şi rezistenţă la insulină, disfuncţia celulelor β influenţea-

ză producția și metabolismul steroizilor, inactivarea receptorilor androgenici, a cromozomului X și foliculogeneza ovariană – au fost studiate ca gene candidate [4]. Mai multe gene, care asigură predispoziția genetică pentru SOPC, pot fi implicate și în patogeneza BFGNA [3].

Rolul factorilor genetici în dezvoltarea și progresia BFGNA a fost relevat de mai multe studii, care au evaluat numeroase gene implicate în metabolismul lipidic, semnalizarea insulinei, inflamația, mediatorii fibrotici și a stresului oxidativ și au fost identificate multiple gene ce explică predispoziția genetică pentru această condiție patologică [10].

Prevalența mare a BFGNA, din cadrul SOPC, poate fi explicată prin faptul că SOPC reprezintă o patologie a sferei reproductive cu aspect metabolic, după recunoașterea rolului important al rezistenței la insulină în fiziopatologia acestui sindrom. Obezitatea și rezistența la insulină sunt principalii factori ce leagă BFGNA și SOPC. Excesul de androgen, care este specific pentru SOPC și este legat de rezistența la insulină, poate fi un factor care contribuie suplimentar la dezvoltarea BFGNA în SOPC [18].

Pacientele cu SOPC, în special obeze, cu sindromul metabolic, ar trebui supuse evaluării privind funcția hepatică, cuprinzând evaluarea nivelurilor aminotransferazelor, gamma-glutamiltranspeptidazei și fosfotazei alcaline și ultrasonografiei abdominale. În același timp, la femeile tinere cu BFGNA, existența SOPC ar trebui să fie întotdeauna suspectată și investigată.

Bibliografie:

1. AZZIZ R., CARMINA E., DEWAILLY D. et al. *Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline.* J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:4237–4245.
2. BARANOVA A., TRAN T.P., AFENDY A., WANG L., SHAMSADDINI A., MEHTA R., CHANDHOKE V., BIRERDINC A., YOUNOSSI Z.M. *Molecular signature of adipose tissue in patients with both non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and polycystic ovarian syndrome (PCOS).* J Transl Med 2013; 11: 133 [PMID: 23721173 DOI: 10.1186/1479-5876-11-133]
3. BARANOVA A., TRAN T.P., BIRERDINC A., YOUNOSSI Z.M. *Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease.* Aliment Pharmacol Ther 2011; 33: 801-814 [PMID: 21251033 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04579.x]
4. BARBER T.M., FRANKS S. *Genetics of polycystic ovary syndrome.* Front Horm Res 2013; 40: 28-39 [PMID: 24002403 DOI: 10.1159/000341682].
5. BROWN A.J., TENDLER D.A., McMURRAY R.G., SETJI T.L. *Polycystic ovary syndrome and severe non-alcoholic steatohepatitis: beneficial effect of modest weight loss and exercise on liver biopsy findings.* Endocr Pract 2005; 11: 319-324 [PMID: 16191492].
6. CARMINA E. *The spectrum of androgen excess disorders.* Fertil Steril 2006;85:1582–1585.
7. CARMINA E., BUCCHIERI S., ESPOSITO A. et al. *Abdominal fat quantity and distribution in women with polycystic ovary syndrome and extent of its relation to insulin resistance.* J Clin Endocrinol Metab, published online 2007, April 3.
8. CHEN M.J., CHIU H.M., CHEN C.L., YANG W.S., YANG Y.S., HO H.N. *Hyperandrogenemia is independently associated with elevated alanine aminotransferase activity in young women with polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 3332-3341 [PMID: 20427499 DOI: 10.1210/jc.2009-2698]

9. CHITTURI S., ABEYGUNASEKERA S., FARRELL G.C., HOLMES-WALKER J., HUI J.M., FUNG C., KARIM R., LIN R., SAMARASINGHE D., LIDDLE C., WELTMAN M., GEORGE J. *NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome.* Hepatology 2002; 35: 373-379 [PMID: 11826411 DOI: 10.1053/jhep.2001.30692].
10. DAY C.P. *Genetic and environmental susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease.* Dig Dis 2010; 28: 255-260 [PMID: 20460920 DOI: 10.1159/000282098].
11. DIAMANTI-KANDARAKIS E., DUNAIF A. *Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications.* Endocr Rev 2012; **33**: 981-1030 [PMID: 23065822 DOI: 10.1210/er.2011-1034].
12. DUNAIF A. *Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis.* Endocr Rev 1997; 18:774–800.
13. DUNAIF A., GRAF M., MANDELI J. et al. *Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 65:499-507.
14. GANGALE M.F., MIELE L., LANZONE A., SAGNELLA F., MARTINEZ D., TROPEA A., MORO F., MORCIANO A., CIARDULLI A., PALLA C., POMPILI M., CEFALO C., GRIECO A., APA R. *Long-term metformin treatment is able to reduce the prevalence of metabolic syndrome and its hepatic involvement in young hyperinsulinaemic overweight patients with polycystic ovarian syndrome.* Clin Endocrinol (Oxf) 2011; 75: 520-527 [PMID: 21569072 DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04093.x]
15. HAMAGUCHI M., KOJIMA T., OHBORA A., TAKEDA N., FUKUI. M, KATO T. *Aging is a risk factor of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal women.* World J Gastroenterol 2012; 18: 237-243 [PMID: 22294826 DOI: 10.3748/wjg.v18.i3.237]
16. JONES H., SPRUNG V.S., PUGH C.J., DAOUSI C., IRWIN A., AZIZ N., ADAMS V.L., THOMAS E.L., BELL J.D., KEMP G.J., CUTHBERTSON D.J. *Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism is characterized by an increased*

risk of hepatic steatosis compared to nonhyperandrogenic PCOS phenotypes and healthy controls, independent of obesity and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 3709-3716 [PMID: 22837189 DOI: 10.1210/jc.2012-1382].

17. MOGHETTI P., CASTELLO R., NEGRI C. et al. *Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation.* J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:139-146.
18. PELTEC A., PELTEC IG., DUMBRAVA V., FRIPTU V. *Polycystic ovary syndrome and liver disease.* In: Al V-lea Congres de Obstetrică şi Ginecologie cu anticipare internaţional „Actualităţi şi controverse în Obstetrică şi Ginecologie". Chişinău, 2010, p. 202-205.
19. PREISS D., SATTAR N., HARBORNE L., NORMAN J., FLEMING R. *The effects of 8 months of metformin on circulating GGT and ALT levels in obese women with polycystic ovarian syndrome.* Int J Clin Pract 2008; 62: 1337-1343 [PMID: 18565127 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01825.x
20. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004;81:19–25.
21. SETJI T.L., HOLLAND N.D., SANDERS L.L., PEREIRA K.C., DIEHL A.M., BROWN A.J. *Non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 1741-1747 [PMID: 16492691 DOI: 10.1210/jc.2005-2774].
22. SOLOMON C.G. *The epidemiology of polycystic ovary syndrome: prevalence and associated disease risks. Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999; 28:247-263.
23. STEIN I., LEVENTHAL M. *Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries.* Am J Obstet Gynecol 1935; 29:181–185.
24. VASSILATOU E. *Non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome.* World Journal of Gastroenterology : WJG. 2014; 20(26): 8351-8363. doi:10.3748/wjg.v 20.i26.8351.
25. ZAWDAKI J.K., DUNAIF A. *Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome:*

towards a rationale approach. In: Dunaif A., Givens J.R., Haseltine F., Merriam G.R., editors. Polycystic Ovary Syndrome. Boston, Mass: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 377–384.

8

IMPACTUL BOLII FICATULUI GRAS NON-ACOOLIC ÎN TRANSPLANTUL HEPATIC

Prevalența bolii ficatului gras non-alcoolic (BFGNA) se află în creștere continuă, care, probabil, poate fi explicată prin valul de epidemie a obezității și diabetului zaharat tip II (DZT2). Comparativ cu populația generală, pacienții cu steatohepatită non-alcoolică (SHNA) au un risc crescut de deces, ce ține de patologia cardiovasculară, hepatică [42], mortalitatea generală și decesul asociat cu carcinomul hepatocelular [80].

Transplantul hepatic (TH) este singura opțiune de tratament pentru pacienții cu afecțiuni hepatice în stadiu terminal. Impactul semnificativ asupra mortalității, amplificat de prevalența tot mai mare a bolii, a dus la faptul că SHNA a devenit a treia dintre cele mai comune indicații pentru transplant hepatic, cu o tendință de a deveni, în timp, cea mai comună indicație de transplant [17].

Cu toate acestea, penuria (lipsa) de organe rămâne o problemă gravă și rata anuală de deces este de 113,6 pacienți de pe lista de așteptare la 1000 de pacienți-ani cu risc (United Network for Organ Sharing at www.unos.org.). Multe centre de transplant de ficat au fost nevoite să-și modifice criteriile de acceptabilitate a donatori pentru majorarea volumului de organe donate. Modificarea criteriilor de donatore a fost aplicată la transplantul de ficat de la donator în moarte cerebrală, care au fost extinse și au inclus donatori mai în vârstă, donatorii cu ischemie prelungită, donarea după moartea cardiacă, cei cu ficat infectat cu anumite virusuri, donatori obezi și cei cu steatoză hepatică.

Cu toate acestea, din cauza deficitului de donatori de ficat disponibili, nu există o altă alternativă decât acceptarea donatorilor de ficat suboptimali, precum cei cu infiltrarea grăsoasă a ficatului. În plus, creșterea prevalenței BFGNA, în rândurile populației generale, poate duce la diminuarea fondului de organe potrivite pentru donare, deoarece prezența steatozei hepatice moderate până la severă la donatorul de organe poate avea un impact semnificativ asupra viabilității alogrefei. În ansamblu, în legătură cu impactul de anvergură al BFGNA, este necesară dezvoltarea unor noi considerente în managementul transplantului de ficat.

8.1 IMPACTUL BFGNA – ETAPA PRETRANSPLANT

Durata medie de așteptare a unui transplant hepatic a crescut în ultimii ani, împreună cu numărul de candidați eliminați din lista de așteptare pentru că ar fi prea bolnavi pentru a suporta un transplant hepatic [59]. Frecvența înaltă a co-morbidităților medicale la pacienții cu BFGNA crește riscul de scoatere de pe listă sau de deces în timpul așteptării transplantului de ficat [78]. Recunoașterea acestor co-morbidități și impactul lor, în perspectivă, sunt esențiale pentru îmbunătățirea supraviețuirii pretransplant și minimizării complicațiilor post-transplant.

8.1.1 BFGNA, o cauză comună a cirozei hepatice și carcinomului hepatocelular

Comparativ cu alte etiologii, ciroza indusă de BFGNA este diagnosticată la o vârstă mai înaintată, probabil, din cauza unui ritm mai lent de progresie a fibrozei (în medie, o etapă din evoluția naturală a BFGNA durează peste 14 ani) și decompensarea survine mai târziu pe parcursul vieții. Datorită evoluției silențioase, insuficiența hepatică este, adesea, prima prezentare la diagnosticul de ciroză ce ține de BFGNA (38% – 45% din cazuri). În stadiile incipiente (ciroza Child-Pugh A), ratele de mortalitate raportate în patologia hepatică sunt mai mici la pacienții cu BFGNA. Odată cu decompensarea cirozei (Child-Pugh B și C), pacienții cu BFGNA au o deteriorare hepatică rapid progresivă, care duce la mortalitatea generală din cauză hepatică similară cu

ciroza de alte etiologii. Principalele cauze de deces la pacienții cu BFGNA au fost aceleași: infecțiile și complicațiile legate de ciroză, principalele fiind hemoragia variceală, insuficiența renală și carcinomul hepatocelular (CHC) [14]. Ceea ce diferențiază prognoza, pe termen lung, a BFGNA de celelalte etiologii ale cirozei este mortalitatea cardiovasculară, care este mai mare la pacienții cu BFGNA [101].

Studiile americane și europene atestă creșterea numărului de cazuri de CHC legat de BFGNA, în ultimul deceniu. Hepatocarcinomul legat de BFGNA este caracterizat prin: 1) vârsta înaintată și prevalența mai mare a co-morbidităților asociate; 2) apariția, în absența cirozei, în 23%-50% din cazuri; 3) lipsa supravegherii a CHC specifice în aproape jumătate din cazuri; 4) stadiul mai avansat la diagnostic și 5) accesibilitatea mai mică la opțiuni terapeutice curative [30,70,88,127]. Diagnosticarea precoce a CHC, în legătură cu BFGNA, la pacienții non-cirotici rămâne o problemă nerezolvată.

8.1.2 BFGNA, ca indicație pentru transplant hepatic

Prevalența BFGNA ca indicație pentru TH, în stadiul terminal al patologiei hepatice și CHC, a crescut în mod semnificativ, atât în Europa, cât și în Statele Unite. Pe baza unei analize recente a registrului UNOS/OPTN (United Network for Organ Shering/ Organ Procurement and Transplantation Network), BFGNA este, în prezent, a doua cea mai frecventă etiologie a bolii hepatice cronice în rândul persoanelor listate pentru TH în Statele Unite ale Americii [58]. Remarcabil este faptul că, în ultimii 10 ani, prevalența BFGNA, ca indicație pentru TH, a crescut cu 170%. În cursul aceleiași perioade, numărul de TH pentru ciroza hepatică de etiologie virală tip C și alcoolică a crescut doar cu 14% și 45% respectiv [123]. Procentul cazurilor de CHC, care pot fi atribuite SHNA, și cirozei criptogene a crescut, de asemenea, semnificativ, de la 8,2% în 2002 la 13,5% în 2012. Deși virusul hepatic tip C (VHC) reprezintă încă etiologia primară a bolii hepatice la pacienții cu transplant pentru CHC, BFGNA a devenit a doua cauză TH legată de CHC (58). În plus, BFGNA, ca indicație de transplant de ficat-rinichi simultan, a reprezentat o creștere semnificativă, de la 8,2%, în 2002, la 22%, în 2011,

în timp ce proporția transplantului de ficat-rinichi efectuat simultan pentru VHC/ boala hepatică alcoolică (BHA) a scăzut de la 52% la 40% în aceeași perioadă [98].

Spre deosebire de datele UNOS, în Registrul European al TH privind BFGNA ca indicație pentru transplant de ficat, există mai puține informații disponibile. În 145 de centre de transplant, din 26 de țări europene, s-au efectuat 93634 de TH din 1968 (în Franța -16366, Spania - 15714, Marea Britanie - 13684 și Italia - 11697 de TH respectiv) [2]. În decursul ultimelor decenii, boala hepatică alcoolică a fost cauza principală a TH (20%), urmată de virusul VHC și al hepatitei B (VHB), (14% și 5%), în timp ce ciroza criptogenă a reprezentat doar 4% din toate transplanturi efectuate [2].

În următorii ani, BFGNA va deveni, probabil, indicația de bază pentru TH din cauza: 1) creșterii prevalenței BFGNA, la nivel mondial, care va evolua în paralel cu creșterea, tot mai mare, a prevalenței sindromului metabolic (SMet), diabetului și obezității; 2) lipsei instrumentelor valabile neinvazive pentru diagnostic precoce al BFGNA la stadiile precirotice; 3) absenței terapiilor, care pot preveni, în mod eficient, progresia bolii; 4) apariției noilor medicamente antivirale cu acțiune directă pentru tratamentul VHC și posibilității de vindecare a hepatitei de etiologie virală tip C, va rezulta o stabilizare sau o scădere a numărului de cazuri de patologie terminală hepatică provocată de VHC.

8.1.3 BFGNA, în lista de așteptare pentru transplant hepatic

La nivel global, pacienții cu BFGNA, pe lista de așteptare pentru TH, sunt mai în vârstă, au un indice de masă corporală mai mare (IMC), o prevalență mai înaltă a diabetului zaharat de tip 2, co-morbidități metabolice și o rată de filtrare glomerulară mai mică [123]. Mai multe aspecte ar trebui luate în considerare, în mod special, pentru pacienții cu BFGNA listate pentru TH.

8.1.3.1 Impactul greutății și compoziției corpului

Un IMC crescut la pacienții cu ciroză hepatică poate duce la o creștere a ratei de decompensare clinică și riscul de deces sau delistare în timpul aș-

teptării transplantului hepatic [13,78]. Obezitatea morbidă (IMC ≥ 40 kg / m^2) este, adesea, considerată o contraindicație pentru TH. Prin urmare, scăderea ponderală ar trebui să aibă un impact important asupra supraviețuirii pretransplant, precum și a reducerii morbidității și mortalității postoperatorii. Supraponderabilitatea și obezitatea, cauzele primare al BFGNA, sunt, de asemenea, puternic asociate cu sarcopenia prin mecanisme comune, cum ar fi rezistența la insulină, sedentarismul, inflamația cronică, deficitul de vitamina D și stresul oxidativ [50,57]. În plus, pacienții cu sarcopenie sunt pasibili de un risc mai mare de infecție post-transplant, de durata mai lungă a spitalizării postoperatorii și un risc pentru deces post-transplant [33,61,71]. Mai multe instrumente au fost descrise pentru evaluarea sarcopeniei și malnutriției, inclusiv evaluarea imagistică a masei musculo-scheletice, evaluarea funcțională a puterii musculare și măsurători antropometrice. Indiferent de metoda de diagnostic, recunoașterea și tratamentul sarcopeniei a fost asociate cu beneficii asupra supraviețuirii [113]. Deoarece sarcopenia a fost legată de malnutriția proteică și lipsa de activitate fizică la pacienții cu boală hepatică avansată, pilonii de tratament, până în prezent, s-au concentrat pe suplimentare calorică/ cu aminoacizi și pe creșterea activității fizice. Un regim moderat de exerciții, precum mersul pe jos, parcurcând câte 5000 de pași pe zi, în combinație cu administrarea adecvată a energiei (35-40 kcal/kg corp pe zi) și proteinelor (1,2-1,5 g/kg corp pe zi), poate crește masa musculo-scheletică la pacienții cu ciroza compensată [45]. La pacienții obezi cu CH compensată se recomandă exerciții fizice pentru pierderea în greutate, în combinație cu restricția calorică și suplimentarea cu aminoacizi ramificați. La pacienții cu ciroza hepatică decompensată, din cauza intoleranței inerente la exerciții, a fost propusă o strategie nutrițională primară cu administrarea de aminoacizi ramificați și suplimentarea calorică, ca opțiune pentru tratarea sarcopeniei [109].

8.1.3.2 Boala renală cronică

La pacienții cu BFGNA, s-a observat o prevalență și incidență înaltă a bolii renale cronice (BRC) condiționată de creșterea severității patologie hepatice și de apariția fibrozei avansate. Măsurarea directă a ratei de filtrație glomerulară

(RFG) cu markerii exogeni ai cleareance-lui, precum inulinul, iotalaminul sau iohexolul, este considerată standardul de aur în asistarea funcției renale. Datorită ușurinței de testare și disponibilității, creastinina serică este pe larg folosită pentru estimarea RFG. În timp ce, la pacienții cu ciroză și sarcopenie RFG apreciată, prin utilizarea creatininei este des subestimată, ceea ce explică necesitatea aplicării altor markeri pentru această populație. Cystalina C reprezintă un astfel de marker, dar care necesită studii de validare pentru îmbunătățirea prezicerii mortalității pretransplant, patologiei renale post-transplant și necesității de transplant simultan de ficat-rinichi.

8.1.3.3 Patologia cardiovasculară (PCV)

Asocierea BFGNA cu sindromul metabolic conduce la un risc ridicat de dezvoltare a bolii aterosclerotice la acești pacienți. Asociația Americană pentru Studiul Patologiei Hepatice recomandă, pentru pacienții cu factori de risc pentru PCV tradiționali (fumătorii cronici, vârsta > 50 de ani și un istoric clinic sau familial de PCV sau diabet), efectuarea testării neinvazive cu stres ecocardiografie cu dobutamină, care va fi urmată de angiografia coronariană, dacă screening-ul preliminar este anormal sau neconcludent. *Raval și coaut.* [91], bazându-se pe sensibilitatea slabă a testelor neinvazive la pacienții cu ciroza hepatică, pledează pentru trecerea directă la angiografia coronariană la pacienții cu boala coronariană cunoscută, diabet zaharat sau alți factori de risc cardiovasculari. Cu toate acestea, deși cateterismul cardiac poate fi efectuat la pacienții cu boală hepatică în stadiul terminal, în pofida coagulopatiei, există, în continuare, un risc crescut de complicații hemoragice majore și pseudoanevrisme. Având în vedere aceste limitări, biomarkerii serici pot avea un rol în aplicarea unei scheme de stratificare a riscului pentru complicații cardiovasculare postoperatorii.

În acest context, pentru pacienții cu BFGNA din lista de așteptare pentru transplant hepatic, sunt importante următoarele considerente: 1) pacienții cu obezitate morbidă au un MELD (model for end-stage liver disease) scor semnificativ mai mare și necesită semnificativ mai multe resurse pentru recuperare (statutul funcțional și fizic alterat din cauza obezității sarcopenice, care necesită spitalizare și management specific) [101]; 2) în cazul includerii pe lista

de aşteptare pentru transplant hepatic cu MELD mai mic de 15, pacienții cu BFGNA par să aibă o perioadă mai îndelungată de aşteptare din cauza ratei mai scăzute a progresiei bolii (rata progresiei anuale de 1,3 față de 3,2 puncte MELD la pacienții cu BFGNA vs. VHC) [78]; 3) la pacienții cu BFGNA, probabilitatea de eliminare din lista de aşteptare din cauza co-morbidităților asociate este mult mai probabilă. În timp ce pacienții VHC sunt eliminați din lista de aşteptare, în principal, din motive psihologice şi din lipsa suportului social, pacienții cu BFGNA sunt eliminați din cauza co-morbidităților asociate vârstei mai înaintate, afectării funcției renale şi scorului MELD mic [78]; 4) prevalența trombozei venei porta la pacienții cu ciroză indusă de BFGNA este mai mare [106], aceasta se datorează, probabil, unui dezechilibru procoagulant la pacienții cu BFGNA [110] (tromboza venei porta este asociată cu proceduri chirurgicale mai complicate, cu mortalitate şi morbiditate post-transplant crescută şi, dacă este extinsă, poate duce la abandonul pacientului din lista de aşteptare pentru TH [32,35]; 5) din cauza greutății excesive, pacienții cu BFGNA au mai multe şanse de a dezvolta sindromul „small for size" şi, prin urmare, sunt mai puțin susceptibili de a fi eligibili pentru transplant hepatic de la donatori vii şi pentru TH tip "split". Ca urmare a aspectelor discutate anterior, probabilitatea de primire a TH timp de un an este semnificativ mai scăzută la BFGNA (40,5%), decât la HCV sau BHA (47% pentru ambele) [123].

8.1.3.4 Impactul BFGNA pentru fondul de organe ale donatorilor potențiali

Prevalența steatozei hepatice este în creştere în rândurile populației şi se reflectă asupra calității organelor pentru transplant. Datele recente, bazate pe tendințele demografice aşteptate în Statele Unite şi pe utilizarea precedentă a donatorilor, indică o exacerbare a deficitului donatorilor pentru TH [86]. Vârsta înaintată a donatorilor, IMC ridicat şi prevalența mare a diabetului zaharat au fost predictori independenți pentru scăderea utilizării ficatului la 21% dintre donatorii de organe din Statele Unite, în 2010 [81]. Considerând tendințele actuale în prevalența diabetului zaharat şi a obezității, s-a estimat că utilizarea totală a grefei hepatice, în 2030, va scădea de la 78% la 44% [82].

Dat fiind faptul că prevalența ficatului gras este în creștere, se preconizează ca o proporție mai mare de potențiali donatori să aibă steatoză sau steatohepatită și ar putea fi refuzați pentru utilizarea în TH. Prevalența printre potențialii donatori vii ai BFGNA, dovedită prin biopsie, a variat de la 15% la 53% în diferite studii și a descalificat 3% – 21% din potențialele grefe hepatice [69].

Transplantul hepatic de la un donator viu (THDV) a fost efectuat pentru prima dată la copii, în 1989, ca reacție la lipsa de organe de la donatorii pediatrici. Între timp, transplantul de ficat de la donator viu a fost acceptat și stabilit ca alternativă la transplantul de ficat de la donator aflat în moarte cerebrală nu numai pentru copiii mici, ci și pentru adulți. Avantajele evidente al THDV constă în reducerea mortalității pacienților de pe lista de așteptare de transplant și rezervarea de timp de pregătire suficient, ceea ce este extrem de important în programarea transplantului.

Condiția atât a donatorilor, cât și a recipienților este o problemă esențială în THDV. Evaluarea steatozelor hepatice este crucială pentru selecția donatorilor de ficat, deoarece steatoza hepatică poate afecta semnificativ rezultatele postoperatorii ale recipientului și securitatea donatorului. În plus, prezența steatozei hepatice crește riscul disfuncției primare și al disfuncției timpurii a alogrefei, scade supraviețuirea globală a grefei și crește riscul pentru alte complicații la recipient [18,103]. Rezecția hepatică majoră, inclusiv hemihepatectomia dreaptă, are un potențial de a provoca morbiditate severă la donatorii vii de ficat.

Astfel, selectarea potrivită a donatorilor de ficat este foarte importantă pentru asigurarea securității donatorului și a succesului transplantului la recipient. Cea mai importantă preocupare etică pentru THDV o constituie riscul pentru donatorul sănătos, care va suferi o operație majoră fără niciun beneficiu potențial pentru sănătate. Prin urmare, este necesar să se păstreze sănătatea donatorilor și să se excludă candidații necompatibili pentru a fi donatori. În acest context, o evaluare exactă cantitativă a steatozei hepatice la donatori este crucială pentru selectarea corectă a grefelor hepatice.

Ficatul gras este cea mai frecventă afecțiune hepatică difuză, care exclude posibilitatea ca un pacient aparent sănătos să fie donator. Deși siguranța donatorilor ar trebui să prevaleze, există controverse considerabile, în raport cu

extinderea criteriilor de donare. În special, nu a fost bine elucidat dacă ficatul gras afectează siguranța donatorului, în timp ce grefele de ficat steatotic au fost bine analizate și încă au loc dispute cu privire la influența asupra recipientului. Din moment ce un donator viu cu steatohepatită non-alcoolică a murit, după ce a donat lobul drept, donația parțială a unui ficat excesiv steatozic poate fi acceptată ca un factor de risc pentru siguranța donatorului.

Cu toate acestea, lipsa critică de donatori de organe, în special, în țări precum Japonia, unde donatorii cadaverici aproape niciodată nu sunt disponibili, determină necesitatea de a folosi aceste grefe. *Song G și al.* consideră că folosirea grefelor cu steatoză moderată este justificată pentru transplantul de ficat de la un donator viu, chiar dacă leziunile cauzate de ischemia de reperfuzie sunt mai severe la aceste grefe. Supraviețuirea grefei, în cazul steatozei de la ușoară până la moderată, este comparabilă cu cea de la grefă non-steatozică [103]. Relația dintre steatoza macroveziculară și regenerarea ficatului după hepatectomie rămâne neclară [72]. Datele actuale indică faptul că steatoza, până la infiltrarea macroveziculară ușoară, nu afectează regenerarea ficatului după hepatectomie. Ficatul steatotic are toleranță redusă la ischemie datorită depozitelor de adenozin trifosfat (ATP) mai scăzute și prezintă un risc crescut de leziuni de reperfuzare mediate de un răspuns inflamator complex, care implică NFκB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), celule Kupffer, citokine și stres oxidativ [1]. Spre deosebire de steatoza macroveziculară, steatoza microveziculară nu are efecte dăunătoare asupra supraviețuirii grefei și nu predispune la ischemie hepatică din cadrul leziunii de reperfuzie [44].

Complicațiile biliare sunt considerate, în continuare, „călcâiul lui Ahile" în transplantul de ficat. *Baccarani și al.* [8] au raportat că o grefă steatozică cu mai mult de 25% de infiltrare macroveziculară este un factor de risc pentru dezvoltarea complicațiilor biliare. Ficatul steatotic se găsește în stare de hipoxie cronică. Printre mecanismele de formare, se consideră obstrucția mecanică a fluxului sanguin sinusoidal și o multitudine de disfuncții intracelulare ale diferitelor organite, ambele mecanisme sunt reglementate de factorii chemotactici. Acest ficat prezintă o toleranță scăzută la stresul suplimentar oxidativ,

ce provoacă creşterea severităţii leziunilor ischemice/de reperfuzie. Consensul clinic curent recomandă că grefa de la donator în moarte clinică cu steatoză severă nu poate fi folosită, întrucât grefele cu steatoză uşoară până la moderată pot fi utilizate selectiv. Însă, steatoza hepatică are un efect negativ mult mai mic privind leziunile de prezervare şi reperfuzie în cazul THDV, decât la grefa de donator în moarte clinică, în primul rând, pentru că grefa din THDV nu este supusă prezervării reci îndelungate.

Până în prezent, nu există un consens cu privire la modul de evaluare a steatozei la potenţialii donatori de ficat. Deşi este necesară o evaluare exactă a steatozelor hepatice la potenţialii donatori, nu există un protocol standard pentru această evaluare. Biopsia hepatică este un standard de aur, dar este o metodă invazivă, asociată cu durere, potenţiale complicaţii şi erori. Unele centre efectuează biopsia hepatică de rutină pentru toţi donatorii potenţiali, în timp ce alte centre efectuează doar biopsie hepatică la donatori selectaţi cu risc crescut (vârstă înaintată, co-morbidităţi, teste anormale ale funcţiei hepatice). Evaluarea steatozelor prin examinarea vizuală a grefei are o valoare predictivă pozitivă mai mică de 20% pentru steatoza uşoară şi doar 70% pentru steatoza severă [54].

Ultrasonografia este o tehnică imagistică, accesibilă pe scară largă, pentru detectarea steatozei hepatice şi permite aprecierea cu precizie a steatozei hepatice moderate – severe, comparativ cu examenul histologic [47]. Cu toate acestea, precizia şi siguranţa ecografiei în detectarea steatozei variază de la un studiu la altul [24,47]. Markerii de evaluare noninvazivă ai steatozelor, cum ar fi ultrasonografia hepatică, ce coexistă cu transaminazele normale, au fost, de asemenea, propuse. Cu toate acestea, în rândul celor 492 de donatori hepatici vii, cu transaminaze normale şi fără evidenţierea steatozelor la ultrasunete, prevalenţa steatozelor moderate până la severe a fost de 10% şi de 0,6% respectiv [6]. Rata de atenuare ficat-splină, efectuată cu ajutorul tomografiei computerizate, este o metodă sigură de detectare a steatozelor semnificative (mai mare de 30%) cu sensibilitate de 79% şi specificitate de 97% [95]. Cu toate acestea, metodele respective nu permit evaluarea calitativă a steatozei şi nu fac distincţie între steatoza microveziculară şi macroveziculară.

Ultrasonografia şi tomografia computerizate ale ficatului au avut o sensibilitate limitată (80%) pentru detectarea steatozei hepatice mai mici de 30%, în comparaţie cu biopsia hepatică. Rezonanţa magnetică (RM), cu aplicarea metodei de quantificare a steatozei, arată corelaţii excelente cu gradarea histologică a steatozei [49,52]. Până în prezent, biopsia hepatică este o metodă de referinţă pentru aprecierea steatozei şi excluderea donatorului. În viitorul apropiat, biopsia hepatică va fi substituită pentru donatori vii prin utilizarea RM. *Ahn JS şi colab.* [6] sugerează că evaluarea preoperatorie neinvazivă pentru steatoza hepatică (examen ultrasonografic negativ şi nivel normal al aminotransferazelor) este suficientă pentru a exclude macrosteatoza sau microsteatoza severă şi macrosteatoza moderată, dar nu este suficientă pentru a exclude microsteatoza moderată sau microsteatoza totală în THDV. Dacă indicele masei corporale (IMC) şi nivelul trigliceridelor sunt ridicate, un număr considerabil de donatori, cu examen ultrasonografic negativ şi nivel normal al aminotransferazelor, pot avea un grad moderat sau mai important de steatoză totală. La aceşti donatori, se recomandă efectuarea biopsiei hepatice preoperator pentru evaluarea steatozei. *Sharma şi al.* efectuează biopsia hepatică preoperatoriu doar într-un subgrup de potenţiali donatori ai lobului drept, care au: (a) IMC ridicat, (b) suspecţie de steatoză la examene imagistice, şi (c) nivelul crescut al aminotransferazelor [97]. *Akihiko Oshita şi al.*, remarcă faptul că un candidat, pentru a deveni donator viu cu un ficat gras la consultarea iniţială în ambulator, este examinat pentru potenţialul său ca donator după administrarea unei diete speciale [83] ce permite creşterea ratei de acceptare a donatorilor.

Dacă grefele hepatice cu steatoză <30% pot fi utilizate în siguranţă pentru TH, ficatul cu steatoză > 60% este, de obicei, abandonat din cauza probabilităţii mai mari de non-funcţionare primară (NFP). Utilizarea grefelor cu steatoză de 30-60% este controversată, deoarece există discrepanţe mari între ratele NFP raportate şi supravieţuirea grefei pe 12 luni [67]. În cel mai mare studiu efectuat până în prezent, steatoza macroveziculară de 20-30% în asociere cu ischemia rece prelungită > 11 ore a fost un predictor independent pentru pierderea grefei [104].

Un studiu recent, realizat în Hong Kong, oferă o perspectivă asupra situațiilor în care, în anumite condiții, pot fi folosite grefe cu steatoză severă (> 60%). Nouăsprezece pacienți au primit grefe steatoase severe pe o perioadă de studiu de 24 de ani. Nu au existat episoade de NFP, iar ratele de supraviețuire de 1 și 3 ani au fost similare cu grupul de control. Totuși, recipienții, în medie, au avut un scor MELD mai mic (media – 20 de puncte) și timpul de ischemie rece a fost mai scurt (384 min) [125]. Nu este clar dacă astfel de rezultate excelente pot fi așteptate în cazul transplantului efectuat cu pacienți cu un scor MELD mai mare și timpul de ischemie rece mai îndelungat.

Au fost dezvoltate mai multe strategii pentru a optimiza rezultatele în cazul utilizării grefelor cu steatoză hepatică: reducerea timpului de ischemie, precondiționarea ischemică și farmacologică a grefelor hepatice pentru îmbunătățirea microcirculației și a funcției mitocondriale [12] și utilizarea sistemelor automate de perfuzie hepatică [121]. În plus, față de îmbunătățirea conservării grefei, mașinile hipotermice și normotermice ar putea, de asemenea, să favorizeze diminuarea gradului de steatoză. Progresele experimentale promițătoare au fost obținute cu perfuzia automată hipotermică, iar mai multe studii clinice randomizate sunt, în prezent, în curs de desfășurare pentru a valida prospectiv utilizarea lor în practica clinică [NCT01317342, NCT02584283, NCT01274520, clinicaltrials.gov] [29]. Așa cum este evidențiată de o experiență europeană recentă, este foarte probabil ca impactul recondiționării grefelor cu steatoză severă, prin tehnicile de perfuzie automată, să constituie una dintre provocările primordiale ale TH în viitorul apropiat [107].

BFGNA, în prezent, este cea de-a doua indicație pentru LT în Statele Unite. Urmând tendințele actuale, în prevalența obezității și a diabetului la nivel mondial, este probabil ca BFGNA să devină principala cauză a TH atât în Europa, cât și în Statele Unite. Rezultatele pe termen lung ale pacienților cu transplant pentru ciroza cauzată de BFGNA nu sunt inferioare celor ale pacienților cu transplant pentru alte etiologii. Cu toate acestea, pacienții cu BFGNA prezintă anumite particularități – în special vârsta înaintată, obezitatea și alte co-morbidități metabolice, care, cel mai probabil, influențează fie perioada de așteptare, fie rezultatele pe termen scurt ale transplantului hepatic. Atât rezultatele pe termen scurt, cât și cele pe termen lung ale pacienților

cu BFGNA sunt marcate de un risc mai mare de a dezvolta complicații cardiovasculare. În consecință, eforturile suplimentare ar trebui să se axeze pe evaluarea și gestionarea pacienților cu BFGNA, pe lista de așteptare, pentru maximizarea șanselor lor de acces la TH și pentru minimizarea riscului de complicații după TH.

BFGNA are un impact amplu asupra TH, care se extinde atât la primitorii de transplant, cât și la donatorii de organe. Creșterea prevalenței BFGNA, împreună cu obezitatea și diabetul zaharat, va conduce, probabil, la creșterea proporției de ficat steatotic propus pentru TH. Prin urmare, comunitatea de TH va trebui să se confrunte cu opțiunea fie de acceptare a ficatului steatotic de calitate inferioară, cu rate mai mari de complicații post-transplant și de rezultate inferioare, fie de eliminare a ficatului steatotic, cu riscul accentuării, în continuare, a deficitului de organe, prelungirii timpului de așteptare a unui transplant și, probabil, creșterii mortalității în lista de așteptare. Ambele scenarii vor provoca creșterea utilizării resurselor medicale și costurile ce țin de TH. Studiile de lungă durată trebuie efectuate în rândul beneficiarilor TH pentru a permite o mai bună percepere a mecanismelor, care stau la baza recurenței bolii și pentru elaborarea unor strategii în vederea îmbunătățirii rezultatelor.

8.2 IMPACTUL BFGNA – ETAPA POST-TRANSPLANT

8.2.1 Rezultatele transplantului pe termen scurt și pe termen lung, rata de supraviețuire

Majoritatea studiilor atât din Europa, cât și din SUA sunt de acord că obezitatea morbidă este un predictor independent al mortalității post-transplant. *Nair și colab.* au raportat că, în rândul a 18172 de pacienți cu transplant, obezitatea severă (IMC> 40 kg/m2) a fost un predictor independent de deces atât în perioada postoperatorie, cât și la 1, 3 și 5 ani după TH [67]. Impactul negativ al IMC pare să fie chiar mai mare raportat la severitatea bolii hepatice sau a co-morbidităților asociate. Un IMC înalt (≥ 40 kg / m^2) combinat cu un scor MELD ≥ 22 a fost asociat cu o creștere a mortalității de 40% după TH [32]. Într-alt studiu, obezitatea combinată cu DZT2 au fost asociate cu o creș-

tere de patru ori a riscului de infecții postoperatorii precoce, evenimente CV și insuficiență renală acută, sugerând că patologia concomitentă metabolică prezintă un impact negativ cumulativ [28].

La pacienții cu obezitate morbidă, crește utilizarea resurselor din programele de transplant hepatic (timp mai îndelungat operativ, necesitatea de transfuzie și durata mai lungă de aflare în unitatea de terapie intensivă și de spitalizare), datorită prevalenței înalte a infecțiilor precoce, care au indus creșterea costurilor (134.000 dolari pentru pacienții ce suferă de obezitate față de 100.000 – pentru pacienții care nu suferă de obezitate) [45,67]. Datorită prevalenței ridicate a obezității, pacienții cu SHNA, în comparație cu alte etiologii, au o creștere de 50% a duratei spitalizării [6].

Rezultatele pe termen lung ale TH la pacienții cu BFGNA au fost raportate în mai multe studii cu un singur centru sau în analiza registrelor naționale. În ciuda dificultăților operative crescute și a unei rate mai mari de complicații postoperatorii, supraviețuirea generală pe termen lung a pacientului și a grefei la 1, 3 și 5 ani pare a fi similară cu cea a pacienților cu transplant cu alte indicații în cele mai multe studii [2,6,12,14,18,52,57,59,81,83,104,113] (Tabelul 8.1). În schimb, la pacienții cu transplant pentru SHNA și carcinom

Tabelul 8.1

Rezultatele de lungă durată după transplant hepatic pentru SHNA (adaptat *Pais R și colab.* [61] și *Wang X. și colab.* [95])

Autorul, anul publicației	Țara, perioda	Populația, dimensiunea eșantionului	Scorul MEDL-media	Supraviețuirea pacientului			Cauza principală de deces
				1 an	3 ani	5 ani	
Malik, 2009 [59]	SUA, centrul unic 1997-2008	SHNA = 98	17	79%	74%	72%	Infecție: 57% Evenimente CV: 21%
Yalamanchili, 2010 [113]	SUA, centrul unic 1986-2004	SHNA = 18 CC = 239	-	85%	-	71%	Evenimente CV : 21% Malignizare. 18% Infecție: 15%

Bhagat, 2009 [14]	SUA, centrul unic 1997-2007	SHNA = 71	-	82%	79%	75%	Infecție.53% Evenimente CV:26%
Barritt, 2011 [12]	SUA, centrul unic 2004-2007	SHNA = 21	23	76%	76%	-	Infecție. 20% Evenimente CV: 20%
Houlihan, 2011 [52]	Israel, centrul unic 2000-2008	SHNA = 48	15	88%	-	82%	Evenimente CV Sepsis
Park, 2011 [81]	SUA, centrul unic 1998-2008	SHNA = 9	13	78%	-	-	Nu sunt date
Charlton, 2011 [18]	SUA, registrul SRTR 2001-2009	SHNA = 1840	-	84%	78%	-	Nu sunt date
Agopian, 2012 [6]	SUA, centrul unic 2002-2011	SHNA = 144	33	84%	75%	70%	Nu sunt date
Reddy, 2012 [83]	SUA, centrul unic 2000-2010	SHNA-HCC = 20	9	-	83%	-	Insuficiența hepatică
Van Wagner, 2012 [104]	SUA, centrul unic 1993-2010	SHNA = 115	24	81%	73%	60%	Infecție:11% Evenimente CV:9%
Kennedy, 2012 [57]	SUA, centrul unic 1999-2009	SHNA = 129	23	90%	88%	85%	Infecție: 38% Evenimente CV: 19%
Hener, 2012 [49]	Germania, centrul unic	SHNA = 40	27	42%	-	-	Nu sunt date
Afzali, 2012 [2]	SUA, baza de date UNOS1997-2010	SHNA = 1810 ; CC = 3843	21	87%	81%	75%*-	Evenimente CV: 19%
Quillin, 2014 [82]	SUA, baza de date OSOTC	SHNA = 410	22	-	87%	83%	Nu sunt date

* Supraviețuirea combinată SHNA și CC, CC – ciroza criptogenă; CV – cardiovascular; OSOTC – Ohio Solid Organ Transplantation Consortium; SHNA – steatohepatita nonacoolică; UNOS – United Network for organ shariog; SRTR – Scientific Registry for Transplant Recipients

hepatocelular (CHC) supraviețuirea de 5 ani, în comparație cu pacienții fără SHNA, este mai mică [105]. Acest lucru se poate datora vârstei mai înaintate și stadiilor mai avansate ale CHC la pacienții cu BFGNA. Vârsta mai înaintată, IMC crescut și co-morbiditățile metabolice asociate sunt principalii modificatori ai supraviețuirii la pacienții cu BFGNA. *Malik și colab.* relatează că TH la pacienții cu BFGNA, care prezintă IMC ≥ 30 kg/m², DZT2, hipertensiunea arterială și vârsta > 60 de ani, este asociat cu o mortalitate de 50% la un an după TH [59].

Principalele cauze ale decesului la pacienții cu BFGNA, după TH, sunt sepsis și patologia CV [47]. Pe de o parte, datorită factorilor de risc metabolici și căilor patogene comune, pacienții cu BFGNA au o prevalență ridicată a patologiei CV [8] și un risc crescut de mortalitate cauzată de boli CV, în comparație cu populația generală [97]. Pe de altă parte, probabilitatea de dezvoltare a patologiei coronariene și morții din cauză CV la 10 ani este mai mare la pacienții cu TH față de populația generală [54,69]. Patologia CV s-a confirmat drept principala cauză a mortalității, nelegate de grefa hepatică și reprezintă 11% din decesele la un an la recipienții de TH, indiferent de etiologia patologiei cronice hepatice [108]. Prevalența evenimentelor CV în centrul de transplant al Clinicii Mayo la 1, 5 și 8 ani după TH a fost de 10%, 21% și 30%, respectiv 40% dintre acestea fiind legate cu patologia arterelor coronariene și infarctul miocardic [44]. Deoarece factorii de risc metabolic sunt, în continuare, prezenți și după TH, este de așteptat ca pacienții cu BFGNA să rămână cu risc crescut pentru patologia CV după TH. *Van Wagner LB. și colab.* [115] au arătat că, în pofida mortalității globale similare, pacienții cu BFGNA au mai multe șanse de a dezvolta complicații CV, în decurs de un an după TH (26%), chiar și după controlul asupra factorilor tradiționali de risc CV (vârstă, sex, statut de fumător, DZT2 și patologia CV pretransplant) [104]. Aceste rezultate subliniază necesitatea unei abordări individuale și a unei stratificări a riscului, în funcție de etiologia bolii cronice de ficat și a co-morbidităților asociate. Ghidurile clinice actuale recomandă efectuarea unor investigații CV suplimentare cu ecocardiografia de stres cu dobutamină și angiografie coronariană la pacienții cu vârsta peste 50 de ani, cu istoric de fumător cronic, antecedente de istoric medical sau familial de boală cardiacă sau DZT2 [70].

În concluzie, pe baza analizei rezultatelor centrelor unice și bazelor de date din registre mari, prospective, morbiditatea pe termen scurt și mediu, mortalitatea post-transplant și rata de supraviețuire a grefei pare a fi comparabilă la pacienții cu BFGNA și la cei supuși TH pentru alte indicații, dar la cei cu BFGNA, mai frecvent, mortalitatea este cauzată de evenimente CV și sepsis. Acestea date sugerează că este necesar să se atragă o atenție deosebită la selecția atentă a pacienților cu SHNA pentru TH și să se aplice un management agresiv post-transplant pentru complicații CV și sepsis [105].

8.2.2 Recurența BFGNA și SHNA post-transplant

În timp ce transplantul de ficat tratează patologia hepatică, sindromul metabolic și co-morbiditățile extrahepatice asociate vor persista, în mod evident, la pacientul cu transplant. Prin urmare, pacienții cu transplant pentru BFGNA prezintă riscul de a dezvolta recurența acestei patologii după TH, un risc care persistă atât timp, cât factorii de risc metabolici sunt încă prezenți.

Recurența SHNA, cu prezența fibrozei progresive în etapa post-transplant, este neobișnuită. În contrast, steatoza simplă (gradul 2) apare în primul an postoperatoriu foarte frecvent (două treimi dintre recipienți) [61]. Prevalența steatohepatitei este, de asemenea, ridicată, apărând la cca jumătate dintre recipienții cu transplant pentru BFGNA în al doilea an postoperatoriu. SHNA cu stadiul de fibroză 2 și mai mare apare la numai 5% dintre recipienți în primii 5 ani postoperatoriu [61], dar ciroza apare la doar 2%-3% dintre recipienți, pe termen mediu [33]. Pacienții cu hipopituitarism prezintă frecvent recurența rapidă a SHNA cu fibroză avansată și pierderea grefei, asociind sindromul hepatopulmonar [91].

Identificarea factorilor asociați cu apariția BFGNA, după TH, prezintă o importanță vitală. În primul rând, majoritatea studiilor au concluzionat că riscul de a dezvolta BFGNA, după TH, depinde de timp și este strâns legat cu prezența SMet sau a componentelor sale individuale. Într-un studiu, rata de recurență a fost semnificativ mai mare (34%) la pacienții cu SMetPT [35]. În al doilea rând, deși lipsesc dovezile directe, datele indirecte sugerează că istoria naturală a BFGNA este accelerată după TH. O mică parte a pacienților au

prezentat progresia fibrozei până la dezvoltarea cirozei în 1-2 ani după TH, ce a depășit rata de progresie a fibrozei din BFGNA nelegată de transplantul de ficat [95].

8.2.3 Sindromul metabolic post-transplant

Creșterea în greutate este comună după TH și 30%-70% dintre pacienți devin supraponderali sau obezi. Cea mai rapidă creștere a greutății se produce, în primul an, după TH, în ciuda scăderii rapide a corticosteroizilor. O creștere medie a greutății de 5 kg, în primul an, și de 10 kg până la 3 ani după TH, a fost observată, în special, la pacienții cu vârsta de peste 50 de ani și cu prezența obezității până la TH [86]. Obezitatea sarcopenică (masa mare de grăsime și masa musculară scăzută), după TH, provocată de consumul excesiv de alimente calorice, scăderea activității fizice și vârsta avansată [24], induce rezistența la insulină și favorizează co-morbidități cardiometabolice [50]. În plus, inversarea stării catabolice a cirozei și efectele sistemice ale regimurilor imunosupresive ar putea stimula apariția sau agravarea anomaliilor metabolice (Tabelul 8.2).

Tabelul 8.2

Efectul medicamentelor imunosupresoare asupra componentelor sindromului metabolic (SMet) la etapa post-transplant (adaptat Pais R. și colab. [36])

Medicamentele	Componentele SMet			
	Hipertensiunea arterială	Obezitatea abdominală	Dislipidenia	Debutul DZT2
Corticosteroizii	+	+	+	+++
Inhibitorii calcineurinei:				
Tacrolimus	++	-	+	++
Ciclosporina	++	-	+	+
Inhibitorii mTOR: Serolimus, everolimus	+	-	+++	-

Din cauza dereglărilor metabolismului glucidic din ciroză, toleranța scăzută la glucoză sau DZT2, sunt frecvente înainte de TH. Deși sinteza glico-

genului se ameliorează după TH, doar o mică parte dintre pacienți își vor îmbunătăți sensibilitatea la insulină. Prevalența diabetului zaharat, survenită post-transplant, variază între 10% și 30% și este asociată cu utilizarea de corticosteroizi și tacrolimus [17,47]. Dislipidemia apare la 40%-70% dintre pacienți, în special, la recipienții care administrează inhibitorii mTOR (mammalian target of rapamycin). Hipertensiunea apare la 65% dintre pacienți și este, în mare parte, legată de utilizarea inhibitorilor de calcineurină [78]. SMet apare la 40%-50% dintre pacienți după TH, atât la pacienții cu BFGNA dezvoltată anterior transplantului, cât și la pacienții supuși TH pentru alte etiologii ale afecțiunilor hepatice cronice [106]. Riscul de a dezvolta SMet crește cu 10% pentru fiecare creștere punctuală a IMC și este strâns legată cu regimul de imunosupresie folosit. Regimurile imunosupresoare utilizate frecvent (inhibitori de calcineurină și mTOR) au fost asociate cu o exacerbare a SMet preexistent, precum și a dezvoltării SMet *de novo* [109].

8.2.4 Steatoza hepatică non-alcoolică dezvoltată de novo după transplant hepatic

Dezvoltarea steatozei hepatice non-alcoolice de novo a fost raportată după transplantul de ficat la recipienții, care nu aveau steatoza hepatică non-alcoolică înainte de transplantul de ficat. Incidența steatozei hepatice non-alcoolice *de novo*, după transplantul de ficat, a variat de la 18% până la 33% [88,98,101], steatohepatita non-alcoolică s-a dezvoltat în 9% dintre cazuri [88] și fibroză avansată – 2%-4% [13,29,110]. Cu toate acestea, majoritatea acestor studii au limitări importante: design retrospectiv al studiului, perioadă variabilă și scurtă de urmărire, număr mic de pacienți și o heterogenitate importantă în selecția pacienților și absența diagnosticului histologic al BFGNA. *Dumortier J. și colab.* [28] raportează că, la recipienții urmăriți cu un protocol de biopsie (1, 5 și 10 ani post-transplant), incidența steatozei hepatice non-alcoolice *de novo* (definită ca steatoza > 5%, după mai mult de 6 luni după TH) a fost de 31%, steatohepatitei de numai – 3,8%, fibrozei perisinusoidale – de 29% și a fibrozei avansate/cirozei – de 2,25%. Incidența crescută a fibrozei perisinu-

soidale, fără steatohepatită la persoanele cu transplant, poate fi explicată prin faptul că, în cazul imunosupresiei, nu este prezent un răspuns inflamator activ. În plus, 51% dintre recipienții cu steatoză hepatică non-alcoolică *de novo* au prezentat nivelul normal al enzimelor hepatice ce denotă importanța biopsiei hepatice și a examenului imagistic în diagnosticarea, cu precizie, a steatozei hepatice non-alcoolice.

Factorii asociați cu dezvoltarea steatozei hepatice non-alcoolice *de novo* includ: obezitatea apărută post-transplant, diabetul post-transplant, hyperlipidemia și hipertensiunea arterială [33]. *Dumortier și colab.* au demonstrat o relație dependentă între numărul de componente SMet și riscul de a dezvolta BFGNA *de novo*: dacă au fost prezenți unul, doi, trei, patru, cinci sau șase factori metabolici de risc, proporția pacienților cu BFGNA *de novo* a crescut treptat de la 12% la 22%, 29%, 65%, 81%, respectiv 100% [33]. În plus, administrarea tacrolimusului, de asemenea, a fost asociată cu apariția steatozei hepatice non-alcoolice recurente și acest medicament crește riscul apariției diabetului zaharat [72].

Obezitatea și prezența steatozei la grefa donată par să fie, de asemenea, asociate cu un risc mai mare de apariție a BFGNA și sugerează un rol de predispoziție genetică [58,88]. Această ipoteză a fost confirmată de un studiu recent, care demonstrează că genotipul PNPLA3 al recipientului, dar nu al donatorului; a fost asociat cu un risc crescut de steatoză, susținând rolul activității PNPLA3 extrahepatice (adipocite) în acumularea de grăsimi hepatice [42]. Aceste rezultate sunt întărite prin studiul lui *Watt et colab.*, care a demonstrat că genotipul recipientul, dar nu genotipul donatorului PNPLA3 este asociat cu riscul obezității și diabetului de tip 2 după TH [107].

Diagnosticul pretransplant de ciroză alcoolică a fost asociat cu un risc crescut de dezvoltare a steatozei hepatice non-alcoolice *de novo*, care poate reflecta o predispoziție de bază către steatoza hepatică non-alcoolică, ce nu a putut fi diagnosticată înainte de transplant datorită steatohepatitei alcoolice concomitente. *Day C.P.* [25] sugerează că polimorfismul genetic al PNPLA3 a donatorilor, care reglează eliberarea citokinelor, inflamația și transferul microzomal al trigliceridelor, poate fi important în riscul dezvoltării steatozei hepatice non-alcoolice (13). Factorii de protecție împotriva steatozei hepatice non-alcoolice

de novo pot include utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie [30,71], deși această abordare nu a fost testată prin studii.

BFGNA *de novo* și recurența steatozei hepatice par a fi două entități distincte cu un curs natural diferit. Un studiu francez sugerează că recurența BFGNA este o patologie mai severă, cu un debut mai precoce decât BFGNA *de novo*. În acest studiu, steatoza a dispărut la 22% dintre pacienții cu BFGNA *de novo* și la niciunul dintre pacienții cu BFGNA recurentă, în timp ce briging-fibroza a apărut la 71% dintre pacienții cu BFGNA recidivantă la 5 ani după TH, față de 12,5% dintre pacienții cu BFGNA *de novo* [103]. Rata de progresie a fibrozei pare a fi mai mare la pacienții cu BFGNA recurentă, față de cea *de novo*, posibil, în legătură cu o expunere mai lungă la factorii de risc metabolic și o rezistență mai mare la insulină. Cu toate acestea, studiile prospective, cu un termen de urmărire mai îndelungat, sunt necesare pentru a determina impactul BFGNA recurent și *de novo* asupra rezultatelor pe termen lung ale pacienților supuși TH.

8.2.5 Rezistență la insulină în perioada post-transplant

În momentul transplantului, mulți pacienți sunt supraponderali sau obezi, unii chiar cresc în pondere în perioada post-transplant. Diabetul zaharat post-transplant este o patologie comună, cauzată de creșterea rezistenței la insulină și de deficitul secreției insulinei. Utilizarea agenților imunosupresori, în perioada post-transplant, favorizează dezvoltarea rezistenței la insulină, jucând un rol în reapariția/dezvoltarea steatozei hepatice non-alcoolice. De exemplu, steroizii cresc rezistența la insulină și inhibitorii calcineurinei (ciclosporină și tacrolimusul) inhibă sinteza și secreția de insulină de către celulele beta-pancreatice, semănând cu insulinorezistență. Ambele grupe de preparate și steroizi și inhibitorii de calcineurină promovează hipertensiunea arterială și hypercholesterolemia. În plus, utilizarea dozelor mari de steroizi, în perioada precoce post-transplant, duce la creșterea în greutate și agravează intoleranța la glucoză.

În prezent, nu este disponibil tratamentul medical eficient pentru pacienții cu steatoză hepatică non-alcoolică. Un rol esențial, în managementul acestor pacienți, îl joacă gestionarea factorilor de risc asociați. Toate eforturile ar trebui să fie direcționate pentru menținerea controlului adecvat al greutății,

precum și pentru tratarea dereglărilor de metabolism ale lipidelor și glucozei. Intervențiile privind modificarea stilului de viață, cu recomandări de creștere a activității fizice și recomandări nutriționale din perioada post-transplant, ar trebui să constituie o componentă esențială a managementului pacientului. Creșterea activității fizice în sine îmbunătățește sensibilitatea la insulină a maselor musculare. Cu toate acestea, nu sunt trialuri clinice, privind tratamentul medicamentos al steatozei hepatice non-alcoolice post-transplant. Datele preliminare sugerează că tiazolidindionele, pioglitazona și rosiglitazona sunt eficiente în condiții de siguranță în gestionarea diabetului post-transplant. În același timp, raportul risc-beneficiu al tiazolidindionei, în tratamentul steatozei hepatice non-alcoolice post-transplant, trebuie să fie evaluate în studii clinice controlate.

Persistența și dezvoltarea *de novo* a factorilor de risc pentru steatoza hepatică non-alcoolică, incluzând obezitatea, intoleranța la glucoza/diabet zaharat, dislipidemia după transplant și utilizarea medicației imunosupresorii, sugerează că rezistența la insulină poate juca un rol primordial în recurența/dezvoltarea bolii în etapa post-transplant. Pentru determinarea influenței pe termen lung a BFGNA post-transplan sunt necesare studiile suplimentare.

8.3 DONATORII VII ȘI BFGNA – DATE PROPRII

Datele folosite în studiu au fost colectate din bazele de date a două centre de transplant hepatic: Centrul de Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, București, România și Centrul de Transplant Hepatic, Spitalul Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova. Analiza a inclus datele privind evaluarea și selecția donatorilor, datele demografice, datele perioperatorii, complicațiile, evaluarea donatorilor privind rezultatele de lungă durată pentru operații efectuate în perioda octombrie 2000 – ianuarie 2018. În perioada de urmărire, în aceste două centre s-au efectuat 157 de transplanturi hepatice de la donatorii vii (THDV) (Tabelul 8.3), pentru recipienții adulți 145 și pentru copii (cu vârsta mai mică de 18 ani) – 45. După tipul de grefe și intervenții la donanori au fost împărțite: hepatectomia dreapta (fără vena hepatică medie) a fost efectuată la 109 (69,4%) donatori, la 3 (1,9%) – s-a efectuat hepatec-

tomia dreapta cu vena hepatică medie, segmentectomia laterală stânga – la 33(21,0%) donatori, hepatectomia stânga cu segmentul IV – la 6 (3,8%) și hepatectomia stânga cu lob caudat – la 6 (3,8%) pacienți. În ultimii ani, a fost observată creșterea rapidă a numărului THDV pentru adulți (Figura 8.1), în urma creștrii utilizării grefelor lobului drept hepatic (Figura 8.2).

Toți donatorii au fost analizați privind datele demografice, operative, complicații postoperatorii, care au fost acordate cu clasificare Clavien. Au fost înregistrate modificări precoce și tardive ale funcției hepatice, incluzând bilirubina totală, aspartataminotransferaza (ASAT), alanina aminotransferaza (ALAT), rata internațională de normalizare (INR). Datele relevante, din punct de vedere clinic, privind complicațiile, au fost comparate în dependență de experiența primilor 10 ani – grupa I (n=48) și a următori 8 ani (n=109).

8.3.1 Evaluarea și selecția donatorilor

Evaluarea preoperatorie a donatorilor a inclus istoricul complet și examinarea fizică cu verificarea grupei de sânge. Evaluarea de laborator a inclus teste funcționale hepatice; hemograma; profil de coagulare; analiza generală a urinei; marcherii tumorali (α-fetoproteina (AFP), antigen carcinoembrionar); fierul seric, feritina, saturația transferinei; și serologii pentru hepatită A, B și C, citomegalovirus (CMV), virusul Epstein-Barr (EBV), sifilis și virusul imunodeficienței umane (HIV).

Tabelul 8.3

Numărul cumulativ al transplanturilor hepatice de la donatorii vii efectuate în două centre din octombrie 2000-2018

Centrele	Recipienți		
	Adulți	Copii	Total
Centrul de Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, București, România	102	45	147
Centrul de Transplant Hepatic, Spitalul Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova	12	0	12
Total	114	45	157

Angiografia CT abdominală servește la estimarea volumelor lobului drept și stâng în vederea evaluării dimensiunii grefei, volumului hepatic restant și aprecierii anatomiei vasculare a ficatului (inclusiv arterei hepatice, venei porte și venelor hepatice). Doar donatorii cu rata masei grefei și a recipientului (graft-recipient weight ratio GRWR) > 0,8% au fost acceptați. Rezonanța magnetică în regim colangiografic s-a efectuat pentru definirea anatomiei tractului biliar.

Spirografia pulmonară și ecocardiografia au fost efectuate după obținerea consultațiilor psihiatrice, sociale și complexe medicale. În cea de-a treia etapă, a fost efectuată biopsia hepatică pentru a evalua histologic prezența activității inflamatorii, gradului de fibroză și estimarea gradului de steatoză hepatică la donator. După donare, urmărirea de rutină a inclus vizite la 1 săptămână; 1,3,6 și 12 luni. Tomografia computerizată privind volumentria a fost efectuată la 12 luni după donare.

Contraindicațiile pentru donarea ficatului de la donator viu sunt expuse în Tabelul 8.4. În general, vârsta maximal acceptată este de 60 de ani, ambele centre nu consideră că obezitatea, folosirea contraceptivelor orale sunt contraidicații absolute, prezența diabetului zaharat și hipertensiunii și prezența antiHBcor anticorpilor reprezintă contraindicații relative. Steatoza hepatică maximal acceptată este de 35%. Ambele centre acceptă donare de către donatori care nu sunt rude penrtu recipient (luând în considerare legislația locală). Donatorii și familiile acestora au fost informate cu privire la posibilele riscuri a hepatectomiei pentru donare de ficat.

Toate procedurile efectuate sunt aprobate de către comisiile specializate pe lângă agențiile de transplant ale centrelor implicate în studiu. Donarea a fost voluntară și altruistă. Donatorii au semnat un consimțământ informal, care este păstrat în dosarele agențiilor de transpalant.

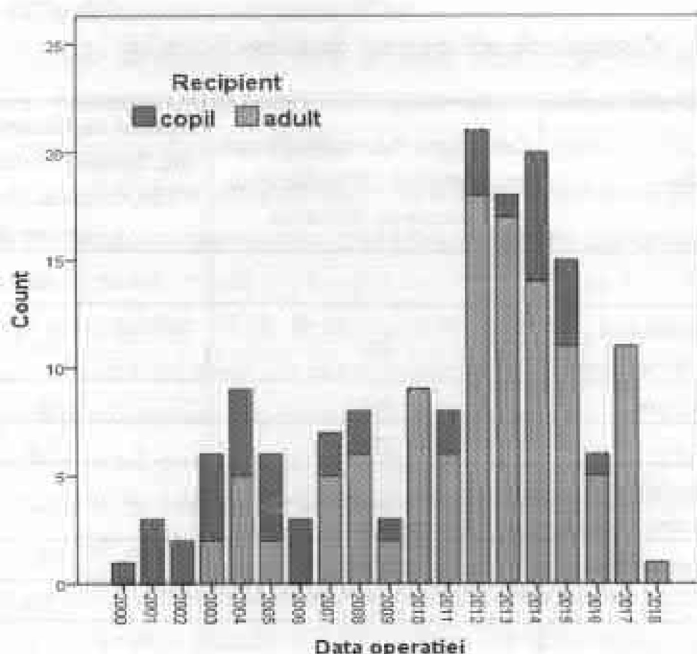


Figura 8.1. Numărul recipienţilor adulţi şi pediatrici ai transplantului hepatic de la donator viu din două centre în perioada evaluată

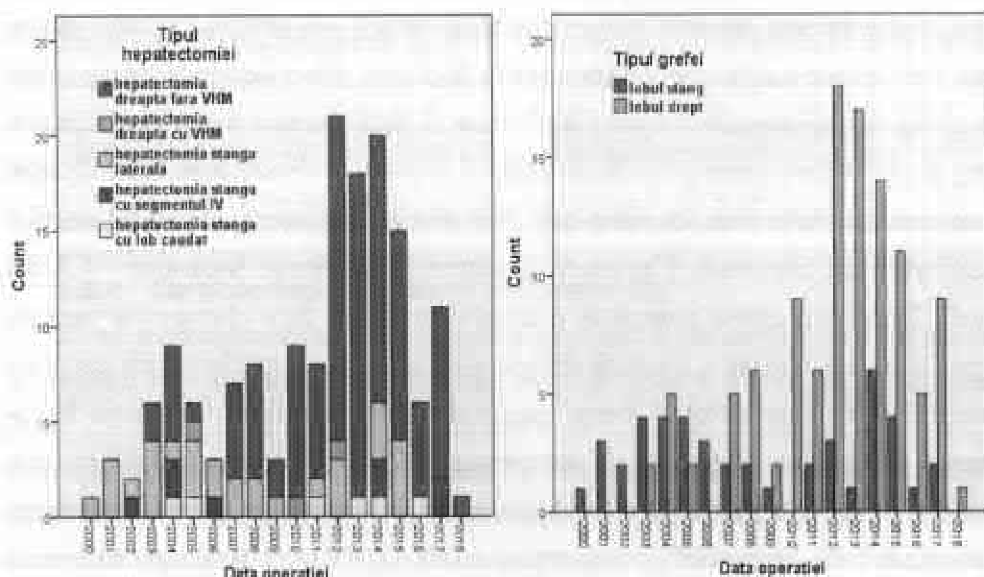


Figura 8.2. Tipul hepatectomiei efectuate la donatorii vii şi tipul grefelor obţinute *(VHM –vena hepatică medie)*

Tabelul 8.4

Contraindicații pentru donarea ficatului

Variabile	**Centrul de Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, București, România**	**Centrul de Transplant Hepatic, Spitalul Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova**
Vârsta	>60	>60
Supraponderabilitatea IMC < 30kg/m2	Nu	Nu
Hipertensiunea	Nu	Nu
Diabetul	Da	Da
Folosirea pastilelor contraceptive	Nu	Nu
Anti HBcor sum anticorpi	Da	Da
Steatoza hepatică	35%	35%
Relația cu recipientul Fără rudenie	Nu	Nu

8.3.2 Abordarea operativă

Intervenția chirurgicală la donator se începe cu colecistectomia. În prima etapă, se efectuează disecția arterei hepatice drepte sau arterei hepatice stângi și ramurii drepte sau stângi a venei porta. Izolarea venei hepatice dreapte sau stângi reprezintă următorul pas, după care se face disecția ramului drept sau stâng al căii biliare principale. Parenchimul hepatic se divizeză pe linia Cantlie cu un centimetru în dreapta venei hepatice media cu ajutorul electrocauterului și aspiratorului ultrasonic Cavinton (Cavitron Ultra-Sonic Aspirator – CUSA Excel). După separarea completă a lobului drept, se face clamparea ramurii drepte a arterei hepatice, ramurii drepte a venei porta, venei hepatice dreapte. În următoarea etapă, lobul drept este îndepărtat și spălat cu soluția heparinizată ce conține albumina de temperatură 4° C (University of Wisconsin solution) prin vena porta și artera hepatică și, apoi, este inspectat în vederea scurgerii de bilă. Donatorii postoperator se află în unitatea de terapie intensivă (UTI) și se transferă în secția de chirurgie la stabilizarea condiției clinice.

8.3.3 Clasificarea complicaţiilor

Complicaţiile la donatorul de ficat sunt definite în conformitate cu sistemul Clavien prezentat în tabelul 8.5. Acest sistem a fost dezvoltat pentru clasificarea complicaţiilor procedurilor chirurgicale generale [20,21], apoi, fiind adaptat pentru definirea complicaţiilor în transplantul de organe solide [19].

Odată cu creşterea numărului de operaţii pentru transplant hepatic de la donator viu efectuate, există o preocupare, din ce în ce mai mare, cu privire la siguranţa donatorilor vii de ficat; cu toate acestea, nu există rapoarte sistematice şi suficient de mari cu acest subiect. În studiul de faţă, am analizat 157 de operaţii consecutive pentru transplant hepatic de la donator viu. Au fost comparate două perioade diferite (primii 10 ani (2000-2009)) şi următorii 8 ani (2010-2018) în vederea severităţii complicaţiilor postoperatorii, inclusiv evaluarea funcţiei hepatice.

Analiza statistică descriptivă include testul proporţional pentru date calitative şi media cu deviaţia standard (DS) pentru date cantitative. Testul Wilcoxon a fost folosit pentru compararea diferitelor variabile. Variabilele continue au fost comparate ca independente, folosind testul Wilcoxon non-paramentic, fiindcă unele valori nu aveau distribuţia normală. Variabilele continue au fost dihotomizate pentru analiza din punct de vedere empiric în vederea relevanţei clinice sau folosind percentile 75 sau 90 ca valori de referinţă. Datele categorice au fost comparate folosind testul chi-squared sau Fisher's când era convenabil. Includerea variabilelor în modelul final a fost bazată pe considerente biologice şi statistice. Versiunea 20,0 a SPSS a fost folosită pentru calcularea şi analiza statistică, $p<0,05$ a fost considerat statistic seminificativ.

8.3.4 Caracteristica general a donatorilor

Date demografice. Caracteristica generală a pacienţilor este prezentată în Tabelul 8.4. **Vârsta.** Vârsta medie a donatorilor a fost de 34,27±8,62 ani (între 19 şi 56 ani) (Figura 3). Donatorii mai tineri de 50 de ani au constituit 149/157 (94,9%) din cazuri şi numai 8 (5,1%) donatori au avut vârsta mai mare de 50 de ani. **Sexul.** Rata bărbaţi:femei a fost de 1:1,12. În dependenţă de mediul de viaţă, 88/157 (56,1%) au fost din mediul urban. **Datele antropomentrice.** Din datele antropomentice: masa ponderală medie a fost de 70,89±11,48 kg (cu distribuţie între 49 şi 102 kg), talia – 1,70±0,09 m (între

1,5 și 1,92 m), IMC – de 24,33 ± 3,28 kg/m^2 (între 18 și 34 kg/m^2). **Relația cu recipientul.** Cea mai frecventă relație cu recipientul a fost de părinte (30,3%), copil (26,5%), frate (9,7%), rude de gradul II (verișor, nepot, unchi, mătușă) (12,2%), care a fost urmată de soți (9,7%). Șaptesprezece (11%) dintre donatori nu a avut relații de rudenie cu recipienții.

Tabelul 8.5

Sistemul Clavien privind clasificarea complicațiilor chirurgicale din cadrul transplantlui de organe solide

Gradul 1	Modificarea evoluției postoperatorii ideale cu recuperare completă sau care poate fi ușor controlată și care îndeplinește următoarele caracteristici generale: Nu pune viața în pericol. Nu necesită utilizarea altor medicamente decât imunosupresoare, analgezice, antipiretice, antiinflamatoare și antiemetice, medicamente necesare pentru retenție urinară sau infecție a tractului urinar inferior, hipertensiune arterială, hiperlipidemia sau hiperglicemia tranzitorie. Necesită numai proceduri terapeutice, care pot fi efectuate la patul pacientului. Hemoragii postoperatorii care necesită < de 3 unități de sânge și care nu se asociază cu aflarea prelungită în UTI sau durata postoperatorie de spitalizare nu depășete mai mult de două ori durata medie de spitalizare postoperatorie pentru această procedură.
Gradul 2	A.Orice complicație, care poate pune în pericol viața sau rezultă la necesitatea aflării în UTI pentru ≥ de 5 zile, spitalizarea postoperatorie ≥ 4 săptămâni pentru recipient și ≥ 2 săptămâni pentru donator, dar care nu provocă dizabilitate reziduală sau boli persistente. Complicații, care necesită utilizarea unei terapii medicamentoase sau hemoragia postoperatorii, care necesită > de 3 unități de sânge. B. Complicații, care necesită intervenții terapeutice invazive, readmiterea în UTI sau prelungirea aflării în UTI ≥ de 5 zile, dar care nu duc la dizabilități reziduale.
Gradul 3	Orice complicație ce provoacă dizabilitatea funcțională reziduală sau de durată sau dezvoltarea patologiei maligne. Complicațiile cu o dizabilitate de durată fără evidențe de progresie, ce comportă un risc relativ scăzut de deces. Complicațiile cu invalidizare de durată, care sunt dificil de controlat sau cele care au un risc semnificativ de a provoca insuficiența grefei, insuficiența hepatică la donator și/sau deces.
Gradul 4	Complicații ce duc la necesitate de retransplant (4A), sau la deces (4B)

Abrevierile: UTI – unitatea de terapie intensivă

Adaptat din Claevei și al [19] si din Ghobrial și al [39]

Tabelul 8.6

Caracteristica donatorilor, datele intraoperatorii, evoluția postoperatorie, complicațiile în dependență de experiența echipei de transplant - pre-ianuarie 2010 și post-ianuarie 2010

	Numărul total	Grupa pre-ianuarie 2010	Grupa post-ianuarie 2010	Valoarea p
Caracteristica donatorilor				
Numărul donatorilor	157	48	109	
Hepatectomia dreaptă (fără VHM)	109	21	88	
Hepatectomia dreaptă (cu VHM)	3	1	2	
Hepatectomia stângă	14	6	8	
Hepatectomia stângă laterală	31	20	11	
Vârsta (ani), media ± DS	34,27±8,62	33,98±8,28	34,40±8,80	,7795
Genul (B/F)	74(47,1%)/83(52,9%)	16/32	58/51	,002
Mediu (urban/rural)	88 (56,1%)/69 (43,9%)	26/22	62/47	,752
Masa ponderală (kg), media ± DS(min-max)	70,89±11,48 (49-102)	66,33±11,06	72,93±11,12	,001
Talia (m), media ± DS (min-max)	1,70±0,09 (1,5-1,92)	1,68±0,09	1,72±0,09	,009
IMC (kg/m2), media ± DS	24,33 ± 3,28 (18 - 34)	23,55±3,26	24,66±3,24	,047
Relația cu recipientul				
Rudenie biologică	122 (78,2%)	41	81	
Rudenie non-biologică	16 (10,3%)	3	13	
Fără rudenie	17 (11%)	4	13	
Gradul de rudenie				
Părinte (mamă, tată)	47(30,3%)	25	22	
Copil (fiică, fiu)	41 (26,5%)	6	35	
Frate/sora	15 (9,7%)	1	14	

Continuare la Tabelul 8.6

	Numărul total	Grupa pre-ianuarie 2010	Grupa post-ianuarie 2010	Valoarea p
Gradul de rudenii				
Verișor/nepot	17 (11%)	6	11	
Unchi/mătușă	2(1,2%)	2	0	
Soț/soție	15 (9,7%)	4	11	
Prieten	18 (11,6%)	4	14	
Datele intraoperatorii				
Masa grefei (g), media ± DS	644,41±254,77 (180-1350)	510,02±274,46	703,6±222,29	0,001
Durata intervenției (min), media ± DS, (min-max)	285,52±86,14 (140-625)	347,40±13,29	257,76±67,143	0,001
Hemoragia intraoperatorie (ml), media ± DS	659,24±497,87 (100-3500)	562,50±398,07	701,83±532,07	0,106
Rata transfuziei cu sângele autolog (Nr,%)	13 (8,3%)	4	9	0,536
Rata transfuziilor alogene (Nr,%)	71(45,22%)	20	51	0,295
Evoluția postoperatorie a donatorilor				
Durata spitalizării în TI (zile), media ± DS	3,69±2,05	3,57±1,96	3,75±2,10	0,636
Durata spitalizării în perioda postoperatorie (zile), media ± DS	14,5±8,21	16,85±9,56	13,46±7,35	0,018
Durata totală a spitalizării (zile), media ± DS	20,22±12,04	20,68±10,74	20,02±12,62	0,755
Complicații	70/152(46,1%)	21/48(43,75%)	49/109(44,95%)	0,9

Abreviere: VHM – vena hepatică medie, DS – deviația standard, IMC – indicele masei corporale, TI- terapia intensivă

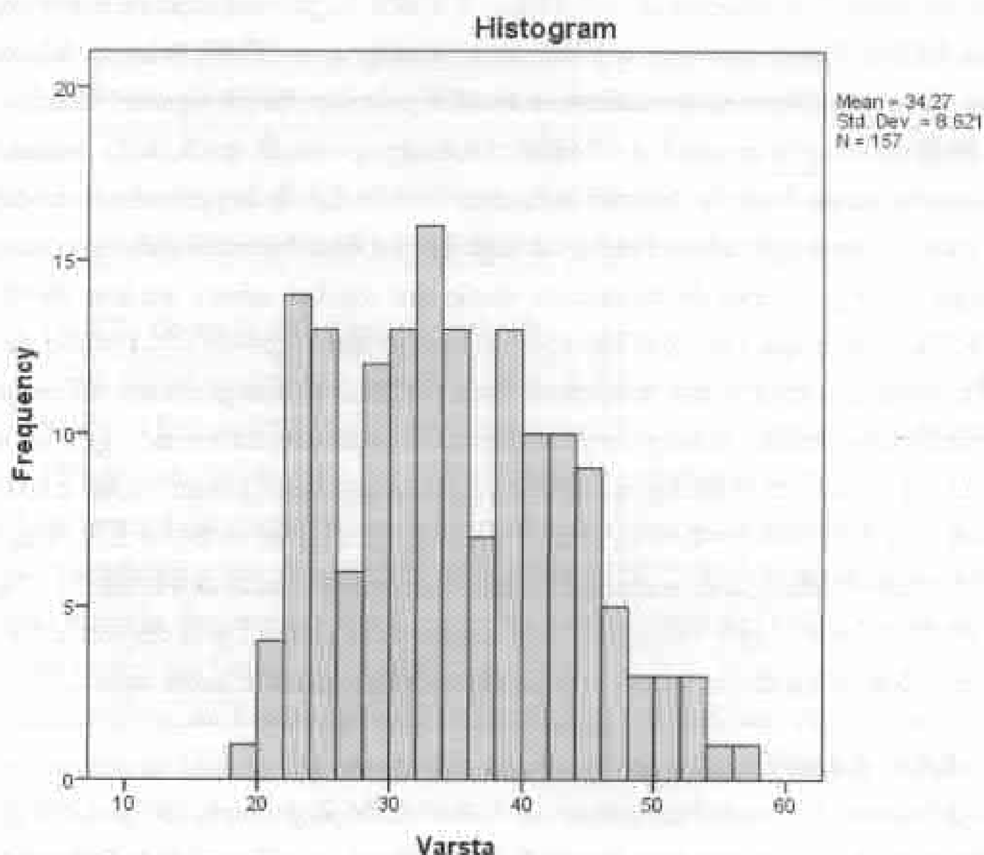


Figura 8.3. *Distribuția donatorilor în dependență de vârstă în momentul donării ficatului*

8.3.5 Caracteristica donatorilor în dependență de experiența echipei de transplant – pre-ianuarie 2010 și post-ianuarie 2010

În perioada 2000-2009, s-au efectuat 48 (30,6%) de hepatectomii pentru donarea de organ, 2010-2018 – 109 intervenții (69,4%). În prima perioadă, numărul donatorilor lobului stâng (LS) a fost egal cu al celor ai lobului drept (LD), 26 vs 22 respectiv. În perioada a doua, au fost 90 de donatori ai LD vs 19 – ai LS, respectiv. Vârsta medie, în grupele din prima și a doua perioadă, a fost 33,98±8,28 (între 19-54 de ani) vs 34,40±8,80 (între 20-56 de ani), re-

spectiv (p=0,7795, IC 95% = – 2,5385 – 3,3785). În prima grupă de donatori, rata bărbați:femei a fost de 1:2, dar, în a doua grupă, 1:0,87, în acest fel, au fost observate diferențe semnificative statistic prin distribuția pe sexe – bărbați – 16/48 (33%) în grupa I și 58/109 (53,2%) – grupa II (p=0,002). Această diferență poate fi explicată prin creșterea numărului de hepatectomii drepte la care au fost implicați mai mulți bărbați. Nu au fost observate diferențe între grupe, în dependență de mediul de viață: din mediul urban, au fost 26/48 (54,2%) – în grupa I și – 62/109 (56,9%) din grupa II (p=0,752). Privind datele antropometrice masa ponderală, talia și IMC, au fost prezente diferențe semnificative statistic între grupele studiate: masa ponderală medie – grupa I și grupa II – 66,33 ± 11,06 kg vs 72,93 ± 11,12 kg (p= 0,001), talia – 1,68 ± 0,09 m vs 1,72 ± 0,09 m (p=0,009), IMC – 23,55 ± 3,26 kg/m² vs 24,66 ± 3,24 kg/m² (p=0,047). Relația cu recipientul: relații de rudenie au avut 44/48 (91,7%) și 94/109 (86,2%) (p= 0,4317) dintre donatorii din grupa I și II respectiv, fapt ce relevă absența diferențelor semnificative statistic privind acest aspect.

8.3.6 Detalii intraoperatorii și postoperatorii

Masa medie a grefei a constituit 644,41±254,77g (între 180 și 1350 g), durata medie a intervenției a fost de 285,52±86,14 min (de la 140 la 625 min), hemoragia intraoperatorie era, în medie, de 659,24±497,87ml (de la 100 până la 3500ml), rata de transfuzie cu sânge autolog de 8,3% (13/157) și cu cel alolog – de 45,22% (71/157). Diferențele între grupe (I și II) sunt expuse în Tabelul 8.4. Nu au fost observate diferențe semnificative statistic între două grupe privind hemoragia intraoperatorie, rata transfuziilor cu sânge autolog și alolog, durata spitalizării postoperatorii și totale, rata complicațiilor; diferențele au fost observate privind masa grefei, durata intervenției chirurgicale și durata spitalizării în UTI (p<0,05 pentru fiecare). Masa medie a grefei, în perioda 2000-2010, a fost de 510,02±274,46g, după 2010 – de 703,6±222,29g (p= 0,001). Acest fenomen poate fi explicat prin creșterea numărului de grefe ale lobului drept hepatic, în perioda de după 2010. Timpul de intervenție s-a scurtat odată cu dobândirea experienței de la 347,40±13,29 min, în perioada de până la 2010, la 257,76±67,143 min după 2010. Această modificare poa-

te fi atribuită îmbunătățirii tehnicii chirurgicale și anesteziei folosite în perioda de după 2010. Durata spitalizării în UTI s-a scurtat de la 16,85±9,56 la 13,46±7,35 (p=0,018), ceea ce reflectă creșterea experienței echipei de transplant, chiar dacă rata de hepatectomii drepte a crescut în perioda de după 2010 (evoluția postoperatorie a donatorilor lobului drept este mai laborioasă în comparație cu a celor de lob stâng).

8.3.7 Complicații postoperatorii

Toți donatorii evaluați au supraviețuit la finele periodei de urmărire, care, în medie, a fost de 80,7±52,8 luni (de la 1 la 209 luni). În total, au fost raportate 195 de complicații, ce a constituit o rată de complicații (numărul complicațiilor împărțit la numărul pacienților) de 1,28 (195/152), numărul pacienților cu complicații a fost de 70/152 – 46% (Tabelul 8.7). Rata complicațiilor a fost mai mare la donatorii de grefă a lobului drept 1,28 (143/112) decât la donatorii sectorului lateral al lobului stâng 0,87 (27/31). În special, la donatorii lobului drept, au fost înregistrate și complicații mai serioase. Acestea au inclus scurgerea de bilă cu formarea fistulei biliare la 8 donatori, hemoperitoneu la 2 donatori, sindromul „small for size" la un donator. *Hemoragia intraoperatorie* a fost de 500 ml și mai puțin la 56,7% (89/157) de donatori, de la 501 ml la 1000 ml – la 36,3% (57/157) de pacienți, mai mare de 1000 ml la 7% (11/157). Hemoragia mai mare de 2000 ml a fost raporată la patru donatori (2,5%). Șaptezeci și unu (45,22%) au primit transfuzii cu sânge alogen. Nici unul dintre donatori nu a decedat în spital.

8.3.8 Rezultate postoperatorii imediate

Durata medie de spitalizare postoperatorie a fost de 20,22±12,04 zile (între 5 și 56 de zile): mai mică de 14 zile a fost la 63,9% (99/155) dintre donatori; de la 15 la 21 de zile la – 21,3% (33/155) dintre donatori, mai mult de 21 de zile – la 14,2% (22/155) dintre donatori (doi donatori nu au avut date privind durata spitalizării).

Tabelul 8.7

Complicații postoperatorii la donatorii vii

Complicații	Total 157	LD 112	LS 14	LL 31	P
Pancreatită acută	12/155 (7,7%)	11	1	0	0,145
Ulcer peptic	2/154 (1,3%)	2	0	0	0,930
Febră	30/152 (19,7%)	20	4	6	0,701
Abces subfrenic sau pe tranșa hepatică	9/155 (5,8%)	6	3	0	0,02
Pneumonie	16/155 (10,3%)	9	3	4	0,721
Pleurezie	32/155 (20,7%)	21	5	6	0,003
Fistula biliară	9/155 (5,8%)	8	0	1	0,778
Colecții de lichid intraabdominale	29/155 (18,7%)	24	3	2	0,249
Hemoperitoneu	2/155 (1,3%)	2	0	0	0,0001
Tulburări de perfuzie a lobului caudat	3/155 (1,9%)	1	2	0	0,005
Sindrom subocluziv	1/154 (0,6%)	1	0	0	0,980
Hepatită acută virală C	1/154 (0,6%)	1	0	0	0,980
Sindromul "small for size"	1/154 (0,6%)	1	0	0	0,980
Supurarea plăgii	2/154 (1,3%)	2	0	0	0,930
Ascita	46/155 (29,7%)	34	4	8	0,748
Total	195	143	25	27	
Rata complicațiilor	1,28	1,28	1,79	0,87	

LD – donatorii lobului drept; LS – donatorii lobului stâng, LL – donatorii sectoarelor laterale ale lobului stâng (sectorul II, III)

Modificări biologice în perioda imediată postoperatorie (Tabelul 8.8). În perioada postoperatorie imediată, toți donatorii au prezentat elevarea semnificativă tranzitorie a enzimelor hepatice și hyperbilirubinemia (prima zi postoperatoriu). Normalizarea transaminazelor a avut loc în a 20-a zi postoperatoriu, în contact cu nivelul INR și al bilirubinei serice ce a suportat o creștere minimală imediat postoperatoriu și s-a normalizat în a 5-a zi postoperatoriu în medie. Majoritatea donatorilor prezintă disfuncții hepatice pe termen scurt și anormalități în datele biologice [26,62,111]. Deși rezultatele testelor de laborator pot ghida chirurgul și permit identificarea complicațiilor precoce, unele complicații pot duce la dereglări fizice, mentale și psihosociale, care afectează calitatea vieții și starea psihologică ale donatorilor vii după transplant. Prin ur-

mare, este important să se evalueze cu precizie complicațiile chirurgicale, disfuncția hepatică și calitatea vieții donatorilor vii după operație. Prin urmare, este important să se evalueze cu precizie complicațiile chirurgicale, disfuncția hepatică și calitatea vieții donatorilor vii după operație. Incidența complicațiilor rămâne înnaltă (46%) și complicațiile sunt mai severe la donatorii lobului drept hepatic. Mortalitatea spitalicească și pe toată perioada de urmărire, în medie, de 80 de luni, a fost nulă.

Tabelul 8.8

Modificări biologice în perioda imediată postoperatorie

	Total
ALAT PO1	229,09±143,917 (33-898)
PO3	188,41±170,576 (36-1200)
PO7	108,09±62,133 (17-450)
ALAT max	257,326±199,494 (21-1280)
ASAT max	192,76±159,811 (19-1128)
Durata normalizării ALAT (zile)	19,53±9,224 (5-50)
Bilirubina PO1	1,79±1,04 (0,2-9,3)
PO3	1,52±0,96 (0,2-1,52)
PO7	0,92±0,64 (0,1-5,56)
Bilirubina max	1,91±1,18 (0,4-9,3)
Durata normalizării bilirubinei (zile)	5,36±4,33 (1-32)
INR PO1	1,46±0,28 (0,98-2,85)
PO3	1,38±0,31 (0,97-2,5)
PO7	1,126±0,19 (0,4-2,03)
INR max	1,56±0,34 (0,7-2,85)
Durata normalizării INR (zile)	4,71±2,42 ((1,7)

PO1, PO3,PO7 ziua postoperatorie 1,3,7; ALAT alaninaminotransferaza; ASAT –aspartataminotransferaza, INR –internationa normalizated ratio

Hemoragia reprezintă riscul major al rezecției hepatice, hemoragia excesivă necesită tranfuzii, care provoacă riscuri adiționale. Diminuarea hemoragiei intraoperatorii este un obiectiv de bază în timpul hepatectomiei pentru donare de ficat. Studiul prezent indică faptul că hemoragia mai mică de 1000 ml a fost raportată la 93% dintre donatori, fiecare al doilea pacient a suportat transfuzie de sânge alogen. Șase centre din SUA, în perioada 2000-2001

[10,40,65,68,89,112], a raportat rata complicaţiilor ce variază între 9 şi 67% (Tabelul 8.9). Numai doi autori raportează rata complicaţiilor mai mică de 20% [40,65]. *Marcus şi al.* [65] descriu şapte complicaţii (3 alterări de presiune intraoperatorie, o flebită, un ileus îndelungat şi 2 atelectazii) la primii 20 de donatori şi la următorii 20 nu descrie nici o complicaţie.

Similar, la 24 de hepatectomii pentru donare de ficat, *Troleer şi al.* (9) descriu patru complicaţii majore, din care două scurgeri de bilă, una – reintervenţie pentru eliminarea drenului şi una pentru hernia postoperatorie. Alte patru complicaţii au inclus două ulcere, o encefalopatie şi o neuropraxie tranzitorie. *Miller şi al.* [68] descriu trei scurgeri de bilă, o obstrucţie de duct biliar pentru segmentele 2 şi 3, două ocluzii intestinale, 10 supurări ale plăgii postoperatorii şi doi donatori la care intraoperatoriu a fost luată decizia de oprire a intervenţiei. O rată destul de mare a complicaţiilor este raportată de *Pomfret şi al.* [89], ce include patru probleme ale plăgii postoperatorii, două neuropraxii radiale, o efuzie pleurală simptomatică, două bilioame (care au necesitat drenare), un edem pulmonar şi o tromboză a venei portale care au pus viaţa donatorului în pericol. În acelaşi timp, *Beavers şi al.* [10] descriu o rată de complicaţii de 64%.

Tabelul 8.9

Rata complicaţiilor după hepatectomia dreapta pentru donare de lob drept hepatic

Investigatori, anul	Ţara	Nr. donatorilor	Mortalitatea	% complicaţii*
Marcos şi al 2000 (7)	USA	40	Nu	17,5
Grewal şi al 2001 (6)	USA	11	Nu	9
Trotter şi al 2001 (9)	USA	24	Nu	32
Miller şi al 2001 (5)	USA	52	Nu	34
Pomfret şi al. 2001 (8)	USA	15	Nu	67
Beavers şi al. 2001 (10)	USA	14	1	64

* rata complicaţiilor calculată de autori

Surprinzător este faptul că studiul din America de Nord ASTS [93] raportează o rată destul de mică de complicaţii ce constituie 10%. Morbiditatea donatorilor vii este rapoartă între 9,4 şi 75% în studiile din perioda 2008-2011 [3,10,37,38,41,60,66].

Bibliografie:

1. ABU-AMARA M., YANG S.Y., TAPURIA N. et al. *Liver ischemia/reperfusion injury: processes in inflammatory networks–a review.* Liver Transpl. 2010; 16:1016–1032. [PubMed: 20818739]
2. ADAM R., KARAM V., DELVART V. et al. *Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe.* A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). J Hepatol. 2012; 57:675–688. [PubMed: 22609307]
3. ADCOCK L., MACLEOD C., DUBAY D., GREIG P.D., CATTRAL M.S. et al. *Adult living liver donors have excellent long-term medical outcomes: the University of Toronto liver transplant experience.* Am J Transplant 2010; 10: 364–371.
4. AFZALI A., BERRY K., IOANNOU G.N. *Excellent post-transplant survival for patients with non-alcoholic steatohepatitis in the United States.* Liver Transpl. 2012; 18:29–37. [PubMed: 21932374]
5. AGOPIAN V.G., KALDAS F.M., HONG J.C. et al. *Liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: the new epidemic.* Ann Surg. 2012; 256:624–633. [PubMed: 22964732]
6. AHN J.S., SINN D.H.., GWAK G.Y. et al. *Steatosis among living liver donors without evidence of fatty liver on ultrasonography: potential implications for preoperative liver biopsy.* Transplantation. 2013 Jun 15; 95(11):1404-9. doi: 10.1097/TP.0b013e31828d1588.
7. ANSTEE Q.M., TARGHER G., DAY C.P. *Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013; 10:330–344. [PubMed: 23507799]
8. BACCARANI U., ISOLA M., ADANI G.L. et al. *Steatosis of the hepatic graft as a risk factor for post-transplant biliary complications.* Clin Transplant 2010; 24: 631.
9. BARRITT A.ST., DELLON ES., KOZLOWSKI T. et al. *The influence of non-alcoholic fatty liver disease and its associated comorbidities on liver transplant outcomes.* J Clin Gastroenterol. 2011; 45:372–378. [PubMed: 20733515]

10. BEAVERS K.L., SANDLER R.S., FAIR J.H., JOHNSON M.W., SHRESTHA R. *The living donor experience: Donor health asessment and outcomes following living donor transplantation*. Liver Transpl 2001; 7: 943-947.
11. BEDOGNI G., MIGLIOLI L., MASUTTI F. et al. *Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study*. Hepatology. 2005; 42:44–52. [PubMed: 15895401]
12. BEJAOUI M., PANTAZI E., FOLCH-PUY E. et al. *Emerging concepts in liver graft preservation*. World J Gastroenterol. 2015; 21:396–407. [PubMed: 25593455]
13. BERZIGOTTI A., GARCIA-TSAO G., BOSCH J. et al. *Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis*. Hepatology 2011; 54: 555–61.
14. BHAGAT V., MINDIKOGLU A.L., NUDO C.G. et al. *Outcomes of liver transplantation in patients with cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis versus patients with cirrhosis due to alcoholic liver disease*. Liver Transpl. 2009; 15:1814–1820. [PubMed: 19938128]
15. BHALA N., ANGULO P., VAN DER POORTEN D. et al. *The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study*. Hepatology. 2011; 54:1208–1216. [PubMed: 21688282]
16. BIANCHI G., MARCHESINI G., MARZOCCHI R. et al. *Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression*. Liver Transpl. 2008; 14:1648–1654. [PubMed: 18975273]
17. CHARLTON M.R., BURNS J.M., PEDERSEN R.A. et al. *Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States*. Gastroenterology 2011; 141:1249–53.
18. CHU M.J., DARE A.J., PHILLIPS A.R. et al. *Donor hepatic steatosis and outcome after liver transplantation: a systematic review*. J Gastrointest Surg. 2015; 19:1713–1724.
19. CLAVIEN P.A., CAMARGO C.A., CROXFORD R., LANGER B., LEVY G.A., GREIG P.D. *Definition and classification of negative outcomeisn solid organ transplantation*. Applicationi n liver transplantation. Ann Surg 1994; 220: 109- 120.

20. CLAVIEN P.A., SANABRIA J.R., MENTHA G., BORST F., BUHLER L., ROCHE B., et al. *Recent results of elective open cholecystectominy a North American and a European center*. Ann Surg 1992; 2 16:618-626

21. CLAVIEN P.A., SANABRIA J.R., STRASBERG S. *Proposed classification of complications of surgery with examples of utilnit cyh olecystectomy*. Surgery 1992; 111:518-526.

22. DARE A.J., PLANK L.D., PHILLIPS A.R. et al. *Additive effect of pretransplant obesity, diabetes, and cardiovascular risk factors on outcomes after liver transplantation.* Liver Transpl. 2014; 20:281–290. [PubMed: 24395145]

23. DAS K., DAS K., MUKHERJEE P.S. et al. *Nonobese population in a developing country has a high prevalence of non-alcoholic fatty liver and significant liver disease.* Hepatology. 2010; 51:1593–1602. [PubMed: 20222092]

24. DASARATHY S., DASARATHY J., KHIYAMI A. et al. *Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study.* J Hepatol 2009; 51: 1061.

25. DAY C.P. *Genes or environment to determine alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int* 2006; 26: 1021-1028 [PMID: 17032401 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01323.x]

26. DAYANGAC M., TANER C.B., BALCI D., MEMI I., YAPRAK O. et al. *Use of middle hepatic vein in right lobe living donor liver transplantation*. Transpl Int 2010; 23: 285– 291.

27. DICK A.A., SPITZER A.L., SEIFERT C.F. et al. *Liver transplantation at the extremes of the body mass index*. Liver Transpl. 2009; 15:968–977. [PubMed: 19642131]

28. DUMORTIER J., GIOSTRA E., BELBOUAB S., MORARD I., GUILLAUD O., SPAHR L., BOILLOT O., RUBBIA-BRANDT L., SCOAZEC J.Y., HADENGUE A. *Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of "seed and soil". Am J Gastroenterol* 2010; 105: 613-620 [PMID: 20040915 DOI: 10.1038/ajg.2009.717]

29. DUTKOWSKI P., SCHLEGEL A., De OLIVEIRA M., et al. HOPE for

human liver grafts obtained from donors after cardiac death. J Hepatol. 2014; 60:765–772. [PubMed: 24295869]

30. DYSON J., JAQUES B., CHATTOPADYHAY D. et al. *Hepatocellular cancer – the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team.* J Hepatol. 2014; 60:110–117. [PubMed: 23978719]
31. El ATRACHE M.M., ABOULJOUD M.S., DIVINE G. et al. *Recurrence of non-alcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis following orthotopic liver transplantation in the context of the metabolic syndrome.* Clin Transplant. 2012; 26:E505–E512. [PubMed: 23061759]
32. ENGLESBE M.J., SCHAUBEL D.E., CAI S. et al. *Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. Liver Transpl.* 2010; 16:999–1005. [PubMed: 20677291]
33. ENGLESEBE M.J., PATEL S.P., HE K. et al. *Sarcopenia and mortality after liver transplantation.* J Am Coll Surg 2010; 211:271–8.
34. FINKENSTEDT A., AUER C., GLODNY B. et al. *Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 rs738409-G in recipients of liver transplants is a risk factor for graft steatosis.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11:1667–1672. [PubMed: 23872669]
35. FRANCOZ C., VALLA D., DURAND F. *Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation.* J Hepatol. 2012; 57:203–212. [PubMed: 22446690]
36. FUSSNER L.A., HEIMBACH J.K., FAN C. et al. *Cardiovascular disease after liver transplantation. When, what and who is at risk.* Liver Transpl. 2015; 21:889–896. [PubMed: 25880971]
37. GALI B., FINDLAY J.Y., PLEVAK D.J., ROSEN C.B., DIERKHISING R., et al. *Right hepatectomy for living liver donation vs right hepatectomy for disease: intraoperative and immediate postoperative comparison.* Arch Surg 2007; 142: 467–71; discussion 471–2.
38. GHOBRIAL R. M., SAAB S., LASSMAN C., LU D. S.K., RAMAN S., LIMANOND P., KUNDER G., MARKS K., AMERSI F., ANSELMO D., CHEN P., FARMER D., HAN S., DURAZO F., GOLDSTEIN L. I. and

BUSUTTIL R. W. *Donor and recipient outcomes in right lobe adult living donor liver transplantation.* Liver Transpl, 2002; 8: 901–909. doi:10.1053/jlts.2002.35548

39. GHOBRIAL R.M., FREISE C.E., TROTTER J.F., TONG L., OJO A.O. et al. *Donor morbidity after living donation for liver transplantation.* Gastroenterology 2008; 135: 468–476.
40. GREWAL H.P., SHOKOUH-ARNIRI H., VERA S., STRATTA R., BAGOUS W., GABER O. *Surgical technique for right lobe adult living donor liver transplantation without venovenous bypass or portocaval shunting with duct-to-duct biliary reconstruction.* Ann Surg 2001; 233:502-508.
41. GRUTTADAURIA S., MARSH J.W., VIZZINI G.B., DI FRANCESCO F., LUCA A. et al. (2008). *Analysis of surgical and perioperative complications in seventy-five right hepatectomies for living donor liver transplantation.* World J Gastroenterol 2008; 14: 3159–3164.
42. HAFLIDADOTTIR S., JONASSON J.G., NORLAND H. et al. *Long-term follow-up and liver related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease.* BMC Gastroenterol 2014; 14:166.
43. HAKEEM A.R., COCKBAIN A.J., RAZA S.S. et al. *Increased morbidity in overweight and obese liver transplant recipients: a single-center experience of 1325 patients from the United Kingdom.* Liver Transpl. 2013; 19:551–562. [PubMed: 23408499]
44. HAN S., HA S.Y., PARK C.K. et al. *Microsteatosis may not interact with macrosteatosis in living donor liver transplantation.* J Hepatol. 2015; 62:556–562. [PubMed: 25450710]
45. HAYAHI F., MATSUMOTO Y., MOMOKI C. et al. *Physical inactivity and insufficient dietary intake are associated with the frequency of sarcopenia in patients with compensated viral liver cirrhosis.* Hepatol Res 2013; 43:1264–75.
46. HEISEL O., HEISEL R., BALSHAW R. et al. *New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis.* Am J Transplant. 2004; 4:583–595. [PubMed: 15023151]
47. HERNAEZ R., LAZO M., BONEKAMP S. et al. *Diagnostic accuracy and re-*

liability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a metaanalysis. Hepatology 2011; 54: 1082.

48. HEUER M., KAISER G.M., KAHRAMAN A. et al. *Liver transplantation in nonalcoholic steatohepatitis is associated with mortality and post-transplant complications: a single-center experience.* Digestion 2012; 86:107–13.
49. HINES C.D., FRYDRYCHOWICZ A., HAMILTON G. et al. *T(1) independent, T(2) (55) corrected chemical shift based fat-water separation with multi-peak fat spectral modeling is an accurate and precise measure of hepatic steatosis.* J Magn Reson Imaging 2011; 33: 873-881. [DOI: 10.1002/jmri.22514]
50. HONG H.C., HWANG S.Y., CHOI H.Y. et al. *Relationship between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: the Korean Sarcopenic Obesity Study.* Hepatology. 2014; 59:1772–1778. [PubMed: 23996808]
51. HOULIHAN D.D., ARMSTRONG M.J., DAVIDOV Y. et al. *Renal function in patients undergoing transplantation for non-alcoholic steatohepatitis cirrhosis: time to reconsider immunosuppression regimens?* Liver Transpl. 2011; 17:1292–1298. [PubMed: 21761549]
52. IDILMAN I.S., ANIKTAR H., IDILMAN R. et al. *Hepatic steatosis: quantification by proton density fat fraction with MR imaging versus liver biopsy.* Radiology 2013; 267: 767-775 [PMID: 23382293 DOI: 10.1148/radiol.13121360]
53. JOHNSTON S.D., MORRIS J.K., CRAMB R. et al. *Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation.* Transplantation. 2002; 73:901–906. [PubMed: 11923689]
54. JUN M.J., SHIM J.H., KIM S.Y. et al. *Clinical implications of preoperative and intraoperative liver biopsies for evaluating donor steatosis in living related liver transplantation.* Liver Transpl. 2014; 20:437–445. [PubMed: 24478019]
55. KENNEDY C., REDDEN D., GRAY S. et al. *Equivalent survival following liver transplantation in patients with non-alcoholic steatohepatitis compared with patients with other liver diseases.* HPB (Oxford). 2012; 14:625–634. [PubMed: 22882200]
56. KIM H., LEE K., LEE K.W. et al. *Histologically proven non-alcoholic fatty liver dis-*

ease and clinically related factors in recipients after liver transplantation. Clin Transplant. 2014; 28:521–529. [PubMed: 24579874]

57. KIM T.N., PARK M.S., LIM K.I. et al. *Relationships between sarcopenic obesity and insulin resistance, Inflammation, and vitamin D status: the Korean Sarcopenic Obesity Study.* Clin Endocrinol (Oxf) 2013; 78:525–32.

58. KIM W.R., LAKE J.R., SMITH J.M. et al. *OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: liver.* Am J Transplant. 2015; 15:1–28.

59. KIM W.R., SMITH J.M., SKEANS M.A. et al. *OPTN/SRTR 2012 Annual data report: liver.* Am J Transplant 2014; 14(Suppl 1):69–96.

60. KOUSOULAS L., BECKER T., RICHTER N., EMMANOUILIDIS N., SCHREM H. et al. (2011). *Living donor liver transplantation: effect of the type of liver graft donation on donor mortality and morbidity.* Transpl Int 2011; 24: 251–258.

61. KRELL R.W., KAUL D.R., MARTIN A.R. et al. *Association between sarcopenia and the risk of serious infection among adults undergoing liver transplantation.* Liver Transpl 2013; 19:1396–402.

62. LI C., MI K., WEN T.F., YAN L.N., LI B. *Outcome comparison of right hepatectomy for living liver donation versus for hepatic patients without cirrhosis.* J Gastrointest Surg 2011; 15: 982–987.

63. MALIK S.M., DEVERA M.E., FONTES P. et al. *Recurrent disease following liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis cirrhosis.* Liver Transpl. 2009; 15:1843–1851. [PubMed: 19938117]

64. MAOR-KENDLER Y., BATTS K.P., BURGART L.J. et al. *Comparative allograft histology after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis, alcohol, hepatitis C, and cholestatic liver diseases.* Transplantation 2000;70:292–7.

65. MARCOS A., HAM J., FISHER R., OLZINSKI A.T., POSNER M.C. *Singlecenter analysis of the first 40 adult-to-adult living donor liver transplants using the right lobe.* Liver Transpl 2000; 6:296-301.

66. MARSH J.W., GRAY E., NESS R., STARZL T.E. (2009). *Complications of right lobe living donor liver transplantation.* J Hepatol 2009; 51: 715–724.

67. McCORMACK L., DUTKOWSKI P., El-BADRY A.M. et al. *Liver transplan-*

tation using fatty livers: always feasible? J Hepatol. 2011; 54:1055–1062. [PubMed: 21145846]

68. MILLER C.M., GONDOLESI G.E., FLORMAN S., MATSUMOTO C., MUNOZ L., YOSHIZUMI T. *One hundred nine liver donor liver transplants in adults and children; a single-center experience.* Ann Surg 2001; 3:301-31.
69. MINERVINI M.I., RUPPERT K., FONTES P. et al. *Liver biopsy findings from healthy potential living liver donors: reasons for disqualification, silent diseases and correlation with liver injury tests.* J Hepatol. 2009; 50:501–510. [PubMed: 19155086]
70. MITTAL S., SADA Y.H., El-SERAG H.B. et al. *Temporal trends of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma in the veteran affairs population.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13:594.e1–601.e1. [PubMed: 25148760]
71. MONTANO-LOZA A.J., MEZA-JUNCO J., BARACOS V.E. et al. *Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation.* Liver Transpl 2014; 20:640–8.
72. NAGAI S., FUJIMOTO Y., KAMEI H. et al. *Mild hepatic macrovesicular steatosis may be a risk factor for hyperbilirubinaemia in living liver donors following right hepatectomy.* Br J Surg 2009; 96: 437.
73. NAIR S., COHEN D.B., COHEN M.P. et al. *Postoperative morbidity, mortality, costs, and long-term survival in severely obese patients undergoing orthotopic liver transplantation.* Am J Gastroenterol. 2001; 96:842–845. [PubMed: 11280562]
74. NAIR S., VERMA S., THULUVATH P.J. *Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States.* Hepatology. 2002; 35:105–109. [PubMed: 11786965]
75. NEAL D.A., TOM B.D., LUAN J. et al. *Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant?* Transplantation. 2004; 77:93–99. [PubMed: 14724441]
76. NEWSOME P.N., ALLISON M.E., ANDREWS P.A. et al. *Guidelines for liver transplantation for patients with non-alcoholic steatohepatitis.* Gut. 2012; 61:484–500. [PubMed: 22234978]
77. NOBILI V., MANCO M., DEVITO R., Di CIOMMO V., COMPARCO-

LA D., SARTORELLI M.R., PIEMONTE F., MARCELLINI M., ANGULO P. *Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. Hepatology* 2008; 48: 119-128 [PMID: 18537181 DOI: 10.1002/hep.22336]

78. O'LEARY J.G., LANDAVERDE C., JENNINGS L. et al. *Patients with NASH and cryptogenic cirrhosis are less likely than those with hepatitis C to receive liver transplants.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2011; 9:700.e1–704.e1. [PubMed: 21570483]

79. O'GRADY J.G., BURROUGHS A., HARDY P., ELBOURNE D., TRUESDALE A. *Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. Lancet* 2002; 360: 1119-1125 [PMID: 12387959]

80. ONNERHAG K., NILSSON P.M., LINDGREN S. *Increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer during long-term follow-up of patients with biopsy-proven NAFLD.* Scand J Gastroenterol 2014; 49:1111–8.

81. ORMAN E.S., BARRITT A.St., WHEELER S.B. et al. *Declining liver utilization for transplantation in the United States and the impact of donation after cardiac death.* Liver Transpl. 2013; 19:59–68. [PubMed: 22965893]

82. ORMAN E.S., MAYORGA M.E., WHEELER S.B. et al. *Declining liver graft quality threatens the future of liver transplantation in the United States.* Liver Transpl. 2015; 21:1040–1050. [PubMed: 25939487]

83. OSHITA A., TASHIRO H., AMANO H. et al. *Safety and feasibility of diet-treated donors with steatotic livers at the initial consultation for living-donor liver transplantation.* Transplantation 2012 May 27; 93(10):1024-30. doi: 10.1097/TP.0b013e31824c9e25.

84. PAGADALA M., DASARATHY S., EGHTESAD B. et al. *Post-transplant metabolic syndrome: an epidemic waiting to happen.* Liver Transpl. 2009; 15:1662–1670. [PubMed: 19938136]

85. PAIS R., BARRITT A.S., CALMUS Y. et al. *NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges.* Journal of Hepatology. 2016;65(6):1245-1257. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.033.

86. PARIKH N.D., HUTTON D., MARRERO W. et al. *Projections in donor organs*

available for liver transplantation in the United States: 2014–2025. Liver Transpl. 2015; 21:855–863. [PubMed: 25845830]

87. PARK C.W., TSAI N.T., WONG L.L. *Implications of worse renal dysfunction and medical comorbidities in patients with NASH undergoing liver transplant evaluation: impact on MELD and more.* Clin Transplant. 2011; 25:E606–E611. [PubMed: 21958082]
88. PISCAGLIA F., SVEGLIATI-BARONI G., BARCHETTI A. et al. *Clinical patterns of hepatocellular carcinoma (hcc) in non alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a multicenter prospective study.* Hepatology. 2016; 63:827–838. [PubMed: 26599351]
89. POMFRET F.A., POMPOSELLI J.J., LEWIS D., GORDON F.D., BURNS D.L., LALLY A. *Live donor adult liver transplantation using right lobe grafts.* Arch Surg 2001; 136:425-433.
90. QUILLIN R.C., WILSON G.C., SUTTON J.M. et al. *Increasing prevalence of non-alcoholic steatohepatitis as an indication for liver transplantation.* Surgery 2014;156: 1049–56.
91. RAVAL Z., HARRINSTEIN M.E., SKARO A.I. et al. *Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate.* Cardiology 2011; 58:223–31.
92. REDDY S.K., STEEL J.L., CHEN H.W. et al. *Outcomes of curative treatment for hepatocellular cancer in non-alcoholic steatohepatitis versus hepatitis C and alcoholic liver disease.* Hepatology. 2012; 55:1809–1819. [PubMed: 22183968]
93. RENZ J.F., BUSUTTIL R.W. *Adult-to-adult living donor liver transplantation: A critical analysis.* Semin Liver Dis 2000; 20:411-424.
94. RICHARDS J., GUNSON B., JOHNSON J. et al. *Weight gain and obesity after liver transplantation.* Transpl Int. 2005; 18:461–466. [PubMed: 15773968]
95. ROGIER J., ROULLET S., CORNELIS F. et al. *Non-invasive assessment of macrovesicular liver steatosis in cadaveric donors based on computed tomography liver-to-spleen attenuation ratio.* Liver Transpl. 2015; 21:690–695. [PubMed: 25761371]
96. SEO S., MAGANTI K., KHEHRA M., RAMSAMOOJ R., TSODIKOV

A., BOWLUS C., McVICAR J., ZERN M., TOROK N. *De novo non-alcoholic fatty liver disease after liver transplantation. Liver Transpl* 2007; 13: 844-847 [PMID: 17029282 DOI: 10.1002/lt.20932]

97. SHARMA A., ASHWORTH A., BEHNKE M. et al. *Donor Selection for Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation: Well Begun Is Half Done* Transplantation 2013; 95: 501-506.

98. SINGAL A.K., SALAMEH H., KUO Y.F. et al. *Evolving frequency and outcomes of simultaneous liver kidney transplants based on liver disease etiology*. Transplantation. 2014; 98:216–221. [PubMed: 24621538]

99. SINGAL A.W., WATT K.D., HEIMBACH J.H. et al. *Recurrence of metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis after liver transplantation – a comparative analysis*. Hepatology 2012;53(Suppl):636.

100. SINGH S., ALLEN A.M., WANG Z. et al. *Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13:643.e9–654.e9. [PubMed: 24768810]

101. SINGHAL A., WILSON G.C., WIMA K. et al. *Impact of recipient morbid obesity on outcomes after liver transplantation.* Transpl Int. 2015; 28:148–155. [PubMed: 25363625]

102. SODERBERG C., STAL P., ASKLING J. et al. *Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up*. Hepatology. 2010; 51:595–602. [PubMed: 20014114]

103. SONG G.W., LEE S.G. *Living donor liver transplantation.* Curr Opin Organ Transplant. 2014; 19:217–222.

104. SPITZER A.L., LAO O.B., DICK A.A. et al. *The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment*. Liver Transpl. 2010; 16:874–884. [PubMed: 20583086]

105. SPRINZL M.F., WEINMANN A., LOHSE N., TÖNISSEN H., KOCH S., SCHATTENBERG J., HOPPE-LOTICHIUS M., ZIMMERMANN T., GALLE P.R., HANSEN T., OTTO G., SCHUCHMANN M. *Metabol-*

ic syndrome and its association with fatty liver disease after orthotopic liver transplantation. Transpl Int 2013; 26: 67-74 [PMID: 23126674 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2012.01576.x]

106. STINE J.G., SHAH N.L., ARGO C.K. et al. *Increased risk of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis due to Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH).* Liver Transpl. 2015; 21:1016–1021. [PubMed: 25845711]
107. TANDOI F., SALIZZONI M., BRUNATI A. et al. *Excellent outcomes of liver transplantation using severely steatotic grafts from brain-dead donors.* Liver Transpl. 2016; 22:377–378. [PubMed: 26492164]
108. TESTINO G., SUMBERAZ A., LEONE S., BORRO P. *Recurrent hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease in transplanted patients: a review. Minerva Med* 2013; 104: 225-232 [PMID: 23514999]
109. TOSHIKUNI N., ARISAWA T., TSUTSUMI M. *Nutrition and exercise in the management of liver cirrhosis.* World J Gastroenterol 2014; 20:7286–97.
110. TRIPODI A., FRACANZANI A.L., PRIMIGNANI M. et al. *Procoagulant imbalance in patients with non-alcoholic fatty liver disease.* J Hepatol. 2014; 61:148–154. [PubMed: 24657400]
111. TROTTER J.F., GILLESPIE B.W., TERRAULT N.A., ABECASSIS M.M., MERION R.M. et al. *Laboratory test results after living liver donation in the adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study.* Liver Transpl 2011; 17: 409–417.
112. TROTTER J.F., TALAMANTES M., MCCLURE M., WACHS M., BAK T., TROUILLOT T. et al. *Hght hepatic lobe donation for living donor liver ransplantation: Impacot n donoqr uality of life.* Liver Transplant 2001; 7:485-493.
113. TSIEN C., SHAH S.N., McCULLOUGH A.J. et al. *Reversal of sarcopenia predicts survival after a transjugular intrahepatic portosystemic stent.* Eur J Gastroenterol Hepatol 2013; 25:85–93.
114. VALLIN M., GUILLAUD O., BOILLOT O. et al. *Recurrent or de novo non-alcoholic fatty liver disease after liver transplantation: natural history based on liver biopsy analysis.* Liver Transpl. 2014; 20:1064–1071. [PubMed: 24961607]
115. Van WAGNER L.B., BHAVE M., TE H.S. et al. *Patients transplanted for*

non-alcoholic steatohepatitis are at increased risk for postoperative cardiovascular events. Hepatology. 2012; 56:1741–1750. [PubMed: 22611040]

116. WANG X., LI J., RIAZ D.R., SHI G., LIU C., DAI Y. *Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:394-402.e1.
117. WATT K.D. *Metabolic syndrome: is immunosuppression to blame?* Liver Transpl. 2011; 17:S38–S42. [PubMed: 21761552]
118. WATT K.D., CHARLTON M.R. *Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management.* J Hepatol. 2010; 53:199–206. [PubMed: 20451282]
119. WATT K.D., DIERKHISING R., FAN C. et al. *Investigation of PNPLA3 and IL28B genotypes on diabetes and obesity after liver transplantation: insight into mechanisms of disease.* Am J Transplant. 2013; 13:2450–2457. [PubMed: 23859071]
120. WATT K.D., PEDERSEN R.A., KREMERS W.K. et al. *Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study.* Am J Transplant. 2010; 10:1420–1427. [PubMed: 20486907]
121. WEEDER P.D., van RIJN R., PORTE R.J. *Machine perfusion in liver transplantation as a tool to prevent non-anastomotic biliary strictures: rationale, current evidence and future directions.* J Hepatol. 2015; 63:265–275. [PubMed: 25770660]
122. WILLIAMS C.D., STENGEL J., ASIKE M.I. et al. *Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study.* Gastroenterology. 2011; 140:124–131. [PubMed: 20858492]
123. WONG R.J., AGUILAR M., CHEUNG R. et al. *Non-alcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States.* Gastroenterology. 2015; 148:547–555. [PubMed: 25461851]
124. WONG R.J., CHEUNG R., AHMED A. *Non-alcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S.* Hepatology. 2014; 59:2188–2195. [PubMed: 24375711]

125. WONG T.C., FUNG J.Y., CHOK K.S. et al. *Excellent outcomes of liver transplantation using severely steatotic grafts from brain-dead donors.* Liver Transpl. 2016; 22:226–236. [PubMed: 26359934]

126. YALAMANCHILI K., SAADEH S., KLINTMALM G.B. et al. *Non-alcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or non-alcoholic fatty liver disease.* Liver Transpl. 2010; 16:431–439. [PubMed: 20373454]

127. YOUNOSSI Z.M., OTGONSUREN M., HENRY L. et al. *Association of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009.* Hepatology. 2015; 62:1723–1730. [PubMed: 26274335]

9
INTERVENȚII NUTRIȚIONALE, EXERCIȚII FIZICE ȘI TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ÎN BFGNA

În pofida creșterii înțelegerii că BFGNA devine din ce în ce mai răspândită, nu există o atitudine terapeutică definită. Acest capitol va fi destinat analizei diferitor metode terapetice nonfarmacologice și farmacologie.

9.1 TRATAMENTUL NONFARMACOLOGIC

9.1.1 Modificarea patternului nutrițional. Rolul macro și micronutrienților în BFGNA

9.1.1.1 Rolul restricției calorice

Consumul excesiv de calorii ce duce la obezitate și comorbidități reprezintă factor de risc pentru dezvoltarea BFGNA [156]. Mai mult decat atat creșterea în pondere propriu zisă, chiar numai cu 3-4 kg predispune la dezvoltare BFGNA, independent de IMC de bază [158]. Nu numai aportul caloric, dar și compoziția dietei are o importanță în dezvoltarea BFGNA. Alimentația ce conține multe grășimi și carbohidrați simple, administrată în tumpul gustărilor, contribuie independent la dezvoltarea steatozei hepatice prin creșterea cantității de grasimi în ficat (masurată, folosind spectromentria prin rezonanța magnetica (RM)) și grăsimilor viscerale (masurată prin RM) [66]. Scăderea ponderală graduală, obținută prin restricție calorică cu sau fara creșterea activității fizice [21], duce la normalizarea nivelului transaminazelor, diminuarea cantității grăsimilor din ficat, gradului inflamație și fibrozei hepatice [147].

9.1.1.2 Rolul compoziției nutriționale

Tipul grăsimilor și patternul dietei Mediteraniene. Studiile arată că dietă îmbogățită cu acizi grași polinesaturați (AGPN) omega-3 crește sensibilitatea la insulina [134], reduce conținutul de trigliceride intrahepatice și ameliorează steatohepatita [71,120]. În acest context, acizii grași omega-3 și subtipurile lor (acidul eicosapentaecoic și docosahexaeconic) ce se găsesc în abundență în ulei de pește) sunt mai superiori de cât AGPN omega 6. Administrarea în exces acizilor grași saturați (AGS) și celor nesaturați omega-6 contribuie diferit la creșterea conținutului de grasimi viscerali și hepatice [9,107]. Excesul de AGS și omega 6 AGPN duc la cresterea ponderală similară, dar AGS cresc semnificativ cantitatea de grăsimi hepatici și dublu cantitatea de grăsimi viscerale în comparație cu AGPN [107]. Consumul diferitor tipuri de grăsimi are diverse efecte asupra BFGNA și SHNA și simpla reducere a consumului total de grăsimi nu soluționează problema.

Dieta Mediteraniana tradițională se caracterizează prin conținut crescut de ulei de masline (băgat în acizi grași mononesaturați (AGMN)), nuci, fructe, boboase, legime, pește și vin (în cantități moderate) și cu un consum redus de carne roșie, carne procesată și dulciuri. În contrast cu dieta cu conținut redus de grăsimi (mai puțin de 30% din rația alimentară), dieta Mediteraniană include 40% de calorii ce provin din grăsimi, majoritatea cărora sunt cele AGMN și cele omega-3 AGPN. Nivelul grăsimilor hepatice diminuie, fără a fi înregistrate modificări de greutate la acești pacienți, în cazul dietei Mediteraniene (diminuarea până la 35%) în comparație cu dieta cu conținut diminuat de grăsimi și crescut de carbohidrați (diminuarea până la aproximativ 5%) [10,109]. AGMN au un efect favorabil asupra profilului lipidic [34,84] și metabolic [37]. Dieta Mediteraniană este benefică pentru diminuarea riscurilor cardiovasculare [29] și a diabetului [112] – patologii extrem de relevante pentru pacienți cu BFGNA.

Interesant este faptul că unul din principii dietei Mediteraniane este reducerea consumului de alimente procesate, cu conținut ridicat de zăharuri, ce duce la diminuarea consumului de metaboliți a glicationului (advanced gly-

cation end product AGEs) – o clasa heterogenă de produse non enzimatice, derivate din proteine, lipide și acizi nucleici [143]. Nivelul AGEs este redicat la pacienți cu SHNA în comparație cu cei care prezintă numai steatoza simplă și se corelează pozitiv cu rezistența la insulină și negativ cu nivelul aponectinei [51]. Mai mult decât atât, dieta Mediteraniană se caracterizează cu un aport redus de carbohidrați (40% de calorii vs 50-60% în dieta tipică cu conținut diminuat de grăsimi), în special prin reducerea zahărului și carbohidraților rafinate, ce ar putea explica efectul benefic asupta BFGNA.

Privind consumul moderat de alcool din cadrul dietei Mediteraniene atitudinile sunt controversate. Pacienților cu ciroza hepatică indusă de SHNA se recomandă evitarea consumului de alcool, care crește riscul de carcinom hepatocelular la acești pacienți. În același timp, consumul moderat de alcool (până la 10 g de alcool pe zi , în special vin) este benefic pentru pacienți cu BFGNA în faza de steatoză. Dieta Mediteraniană este recomandată pentru pacienți cu BFGNA de mai mute societăți de studiu a ficatului, diabetului și obezității din Euroăpa (EASL, EASD, EASO) [21] (Figura 9.1).

Zaharuri adăugate. Zaharurile care sunt adăugate în băuturi îndulcite sau sunt incorporate în alimente, sucuri și alte băuturi se numesc zăharuri adăugate (added sugars) (sucroza, fructoza și siropul din porumb cu conținut mare de fructoză) [49]. Dieta bogată în sucroză și fructoză duce la creșterea sintezei hepatice de trigliceride. Consumul crescut de fructoză alterează microflora intestinală, crește permiabilitatea intestinală, endotoxiemia, favorizează producerea factorului de necroză tumorală, peroxidarea lipidică și steatoza hepatică [8,149]. Fructoza facilitează producerea de acid uric [14], care poate cauza stresul oxidativ și rezistența la insulină. Creşterea nivelului acidului uric din ser este asociată cu dezvoltarea cirozei și BFGNA și elevării ALAT, fără a fi influențați de IMC [15]. Pe lângă efectele fructozei din băuturi îndulcite sunt și alte substanțe cu potențial nociv – în compoziția "Cola soft" se află caramela ce colorează băutura și conține AGEs, care pot crește rezistența la insulină, inflamația, ducând la exacerbarea afectării hepatice, steatohepatita și fibroza hepatică [51,70]. În acest context, evaluarea consumului de băuturi cu adaos

de îndulcitori este necesar să fie partea examinării a pacientului cu BFGNA.

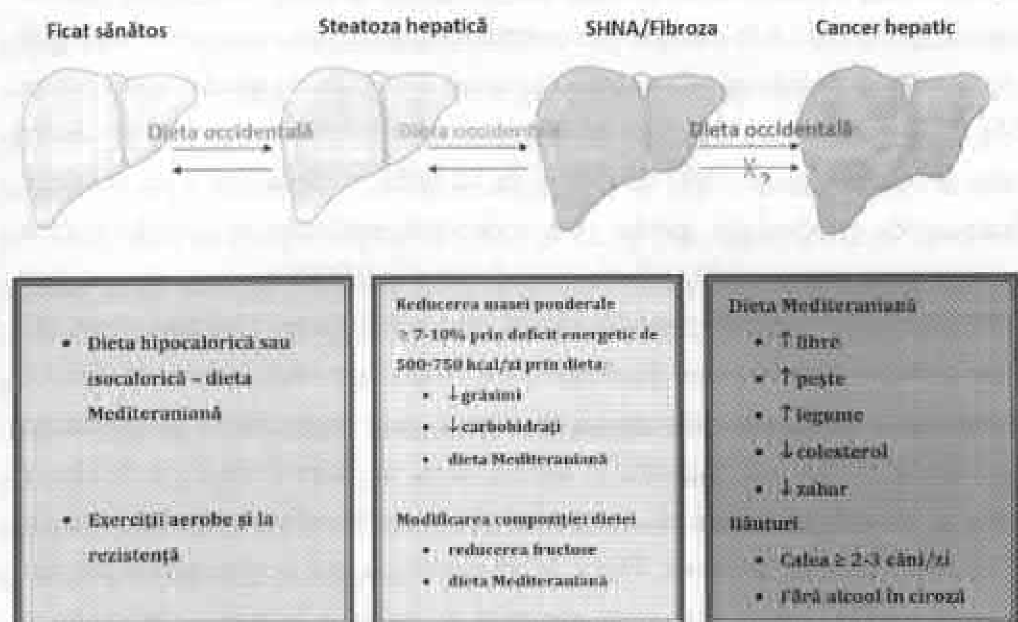


Figura 9.1 Opțiuni terapeutice nutriționale (bazate pe trialuri clinice sau studii observaționale) la diferite etape a BFGNA. Remisiunea steatozei poate fi realizată prin scăderea ponderală obținută prin diferite tipuri de dietă sau folosind dieta Mediteraniană isocalorică (care induce beneficii metabolice și antiinflamatorii). Pentru remisiunea SHNA sau fibrozei mai importantă este reducerea masei ponderale cu cel puțin 7%, în timp ce nu sunt evidențe care arată beneficii obținute numai prin imbunătățirea compoziției regimului alimentar. Pentru prevenirea progresiei cancerului hepatic, evidențile privind anumite alimente și nutrienți sunt provenite numai din studii observaționale mari, care necesită confirmări pe viitor. Adaptat din [106]

Rolul compoziției nutriționale în reducerea riscului de transformare SHNA în HCC. Puține evidențe sunt privind relația între compoziția dietei și hepatocarcinomului la om. Consumul exagerat de cholesterol este asociat cu risc înnalt pentru dezvoltarea cirozei și cancerului hepatic [53]. Consumul de legume reduce riscul de dezvoltare a hepatocarcinomului (riscurile se reduc cu 8 % la consumul de fie care 100g/zi de legume).

Cafeaua diminuie riscurile pentru carcinomul hepatocelular. Efectele hepatoprotectoare a cafelei se explică nu numai prin prezența cofeinei, dar si fracțiilor polifenolice [113,148]. Cafeaua reduce acumularea grăsimilor

în ficat, stresul oxidativ sistemic şi hepatic, inflamaţia hepatică, expresia şi concentraţia proteinelor şi citochinelor legate de infamaţie. De astfel, acidul clorogenic, polifenolul de bază a cafelii, inhibă activitatea celulelor stelate hepatice [126].

Consumul de cafea se asociază cu riscuri mici pentru sindromul metabolic. Persoanele ce folosesc 2-3 cafele pe zi prezintă reducerea riscului carcinomului hepatocelular cu 38%, dar cei cu mai mult de 4 cafele pe zi – cu 41%. Mai mult de cât atât, în comparaţie cu non consumatorii, cei care consumă 2-3 cafele pe zi au prezentat reducerea riscului de deces cauzat de patologia hepatică cronică cu 46% şi cei care beau mai mult de 4 cafele pe zi – reducerea de 71%.

9.1.1.3 Rolul micronutrienţilor

La pacienţii cu BFGNA se atestă consumul mic de *vitamin C* [42]. Probabilitate de dezvoltare a BFGNA este diminuată la persone care au consum redicat de vitamina C, legume, boboase şi fructe. *Colina* este o componentă esenţială a membranelor celulare necesară pentru sinteza fosfolipidelor. Aportul deficitar de colină duce la dezvoltarea fibrozei hepatice [38]. *Vitamina D* are multiple efecte metabolice şi acţionează ca agent antiinflamator şi antifibrotic [2,64]. Pacienţii cu BFGNA mai frecvent dezvoltă deficit de vitamina D [28]. Nu există evidenţe adecvate în favoarea beneficiilor suplimentării cu vitamina D în contextul BFGNA, steatozei hepatice şi rezistenţei la insulină [6,63].

9.1.2 Activitatea fizică şi BFGNA

Corpul nostrum este programat pentru mişcare. În acest context, diminuarea activităţii fizice este importantă pentru dezvoltarea BFGNA şi SHNA.

9.1.2.1 Comportament sedentar

Sedentarismul este asociat cu creşterea mortalităţii. Creşterea ponderală, comportamentului sedentar devine o problemă pentru populaţia generală şi este mai exprimat la persoane care sunt predispuşi pentru sindrom metabolic, obezitate şi diabet zaharat tip 2 [25]. Nu numai durata sedentarismului este un factor de risc metabolic, dar şi frecvenţa întreruperii a poziţie sedentare poate favoriza controlul asupra obezităţii, metabolismului glucidic şi lipidic.

Prin urmare, creşterea timpului de şedere poate juca un rol potenţial în dezvoltarea BFGNA independent de activitatea/exerciţii fizice şi este necesar să fie luat în consideraţie la introducerea intervenţiilor de modificare a stilului de viaţa. Modificarea comportamentului sedentar poate oferi, de asemenea o cale terapeutică suplimentară, care poate completa ghiduri privind activitatea şi exerciţii fizice. Există dovezi limitate, dar promiţătoare, din studii de cohortă prospective care identifică comportamentul sedentar ca un factor de risc independent pentru BFGNA [110].

Evaluarea comportamentul persoanelor care stau mai mult pe şăzute a arătat că ei tind să se mişte mai puţin, asociind mai multe gustări şi alimentaţie nesănătoasă [114]. Această combinaţie creează o "lovitură triplă al fenotipului comportamental": 1) comportament sedintar; 2) activitatea fizică scazută; 3) dieta neadecvată. Cu toate acestea, având în vedere ponderea evidenţelor existente, comportamentul sedentar ar trebui explorat în cadrul managenentului BFGNA, diminuarea sedentarismului fiind un compliment la dietă şi exerciţii fizice.

9.1.2.2 Activitatea fizică

Activitatea fizică zilnică (nu exerciţiile) este asociată cu sănătate. Încă în 1953 profesorul Jerry Morrison (Marea Britanie) a raportat că şoferii autobuzelor, având un comportament sedentar sunt de trei ori mai frecvent afectaţi de patologia arteriilor coronariene, decât conductorii autobuzelor, care au activitatea fizică zilnică mai intensă, colectând biletele în autobuze cu două etaje [88]. Persoanele cu BFGNA sunt mai predispuşi pentru fatigabilitate şi au nivelul activităţii fizice mai mic decât personele ce nu prezintă boala [93,100,133,156]. Nivelul activităţii fizice este apreciat folosind diferite chestionare, care din păcate nu sunt în stare să determine frecvenţa, durata şi intensitatea activităţii fizice [132,141]. O discrepanţa între datele obiective şi subiective privind activitatea fizică indică necesitate elaborării criteriilor obiective a evaluării activităţii fizice în practica clinică. Mai mult decât atât, creşterea nivelului activităţii fizice este recomandat în tratamentul BFGNA

împreună cu scăderea ponderală şi modificări nutriţionale [39,68,138].

Exerciţii. Exerciţiile reprezintă un mod de activitate fizică de natură structurată, planificată şi sunt cheia de bold al managementului BFGNA şi SHNA. Ele au efect asupra reducerii lipidelor intrahepatice (reducerea relativă cu 20-30%), dar acest efect este modest în comparaţie cu efectul scăderii ponderale, care produce o reducere a grăsimilor hepatice mai mult de 80% [140]. Exerciţiile se clasifică în cele aerobe şi de rezistenţă (exerciţii de intensitate înaltă intermitente) şi au efecte similare privind influenţa asupra grăsimei hepatice [45,60,140,141]. Exerciţii aerobe intensive nu aduc beneficii adiţionale pentru grăsimi hepatice în comparaţie cu exerciţiile de intensitate medie [61,160]. Nu numai prezenţa exerciţiilor este favorabilă, dar şi faptul că ele sunt menţinute timp îndelungat (mai mult de 12 luni) [161]. Oprirea exerciţiilor provoacă dispariţia beneficiilor induse de ele [102].

Mecanismul mobilizării grăsimilor din ficat sub acţiunea activităţii fizice în BFGNA reflectă modificări în balanţa energetică, circulaţia lipidelor şi sensibilitatea la insulină. Exerciţiile au efect minimal asupra sensibilităţii la insulină hepatică, dar cresc sensibilitatea periferică la insulină [18], producând îmbunătăţirea acţiunii insulinei şi reducerea în consecinţă a lipogenezei hepatice *de novo*. Beneficiile directe al exerciţiilor asupra controlului glicemic sunt semnificative, dar modeste, chiar şi la pacienţi cu toleranţa scăzută la glucoză [132]. Exerciţiile au efect direct asupra fluxului lipidic, cu creşterea clearencelui lipoproteinelor de densitatea foarte joasă, ce contribuie la reducerea grăsimilor din ficat [130], aşa dar nu toate modificările grăsimilor hepatice sunt atribuite numai sensibilităţii la insulină.

Sub influenţa exerciţilor se atestă reducerea grăsimii nu numai din ficat, dar şi din ţesut adipos visceral. Grăsimea viscerală independent de rezistenţa la insulină şi steatoza hepatică este direct legată cu inflamaţia şi fibroza hepatică [145]. Mecanismele precise a efectelor detrimentale a grăsimii viscerale asupra metabolismului hepatic, fibrozei şi inflamaţiei rămân neclare, dar influxul acizilor graşi şi sinteza citochinelor şi adipochinelor favorizează acumularea lipidelor în ficat, rezistenţa la insulină şi inflamaţia [145]. Re-

prezentanța schematică a mediatorilor responsabili de influența exercițiilor asupra BFGNA poate fi văzută în Figura 9.2

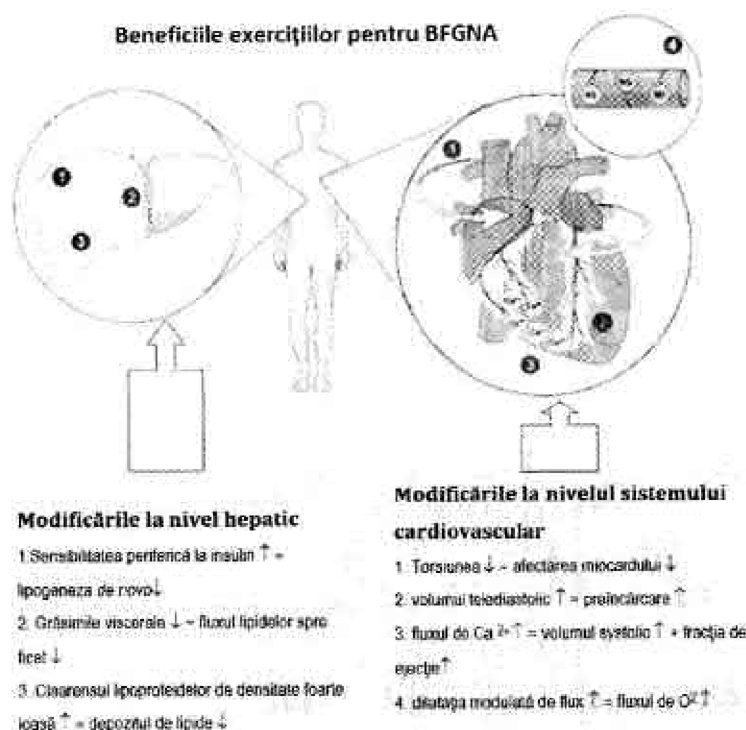


Figura 9.2 Beneficiile exercițiilor și activității fizice pentru BFGNA: modificările la nivelul hepatic și cardiovascular Adaptat din [106]

Efecte metabolice. Efecte benefice ale exercițiilor privind BFGNA pot fi explicate în mare parte prin mecanisme metabolice. Exercițiilie induc metabolism oxidativ și modificări cardiorespiratorii ce asigură fluxul de substanțe energetice spre mușchi, stimulând asimilarea și oxidarea acizilor grași și creșterea sensibilității la insulină. Antrenamentele induc factori angiogenici și proliferarea celulelor endoteliale ce contribuie la capilarizare, favorizează asimilarea acizilor grași de către mușchi, diminuând livrarea acizilor grași spre ficat, reducând riscul pentru dezvoltarea BFGNA.

Exercițiile stimulează activatorul proteinchinazei adenozin monofosfat care este o enzimă ce joacă un rol important în homeostaza energetică, activînd asimilarea și oxidare glucozei și acizilor grași, reducând rezistența la insulină și sinteza proteinelor, când volumul energetic a celulei este redus. Relația între

țesut adipos și rezistența la insulină este mediată de activatorul proteinchinazei adenozin monofosfat. La pacienți obezi cu rezistență la insulină nivelul activatorului proteinchinazei adenozin monofosfat în țesut adipos este redus.

Antrenamentele au un efect benefic modulator asupra adipochinelor. La femei în postmenopauză scăderea ponderală provoacă creșterea nivelului adiponectinelor și diminuarea nivelului leptinelor [1]. Adiponectinele stimulează activatorul proteinchinazei adenozin monofosfat [150].

Exerciții și stresul oxidativ. Exercițiile de intensitate înaltă augmentează stresul oxidativ, dar concentrații moderale de specii de oxigen reactiv au potențial privind restabilirea homeostazei redox a celulei [72]. Activitatea fizică poate diminua acumularea lipidelor în ficat prin alinarea alterării oxidative de către enzime implicare în metabolismul lipidic [50].

Trening aerob. Diferite studii, efectuate la oameni și la animale, sugerează că nu numai exercițiile, dar și fitnesul aerob au beneficii asupra BFGNA. Capacitatea joasă cardiorespiratorie, legată de inactivitatea fizică sau predispozitia genetică poate duce la reducerea capacității oxidative a mitocondriilor hepatice și creșterea susceptibilității la steatoză și steatohapatită [142]. Creșterea volumului activitații fizice și în special fitnesul cardiovascular se corelează cu reducerea volumului grăsimilor hepatice. Curios este faptul că asocierea pozitivă între fitnesul cardiorespirator și reducerea trigliceridelor hepatice este mai evidentă la bărbați decât la femei [78].

Trening de rezistență. În ciuda beneficiilor raportate privind exerciții aerobe asupra acumulării grăsimilor în ficat, persoanele cu patologie cardivasculară nu pot fe expuse la exerciții cardiovasculare intense. Exercițiile de rezistență ar putea fi o bună altenativă pentru ei, considerând că acest tip de exrciții au demonstrat un număr de efecte interesante asupra BFGNA. Acestea exerciții reduc volumul lipidelor intrahepatice, induc oxidarea hepatică a lipidelor și îmbunătățesc controlul asupra glucozei prin creșterea expresiei metobolismului glucidic [40]. Treningul de rezistență este capabil să mărească masa musculară, îmbunătățească sensibilitatea la insulină și să reducă volumul necesar de insulină pentru asimilarea glucozei [159]. Combinația exercițiilor aerobe și de rezistență crește sensibilitatea la isulină, diminuie nivelul ALAT, îmbunătățesc profilul lipidic și crește nivelul adiponectinei în comparației cu cei care au avut numai exerciții aerobe.

Intensitatea exercițiilor. Nu sunt multe studii care evaluează relația între intensitatea exercițiilor și efectele benefice asupra BFGNA. Exerciții intensive diminuie riscul dezvoltării BFGNA, independent de durata și volumul activitații fizice [16]. Creșterea duratei exercițiilor intensive este legată cu diminuarea dezvoltării fibrozei avansate [105]. Chiar o intensitate moderată a exercițiilor este suficientă pentru imbunătățirea sensibilității la insulina, ce permite amiliorarea comorbidităților legate de obezitate. Volumul energiei cheltuite este mai important decît intensitatea exercițiilor, independent de scăderea ponderală [31]. Oxidarea grăsimilor din organism este îmbunătățită în timpul exercițiilor și acestea evenimente să găsesc în relație cu durata și intensitatea exercițiilor, fiind maximale la consumului maximal de oxigen (VO_{2max}) de 50-70% [58]. Exerciții de așa intensitate cresc oxidarea acizilor grași liberi ce duce la reducerea depozitului de grăsimi în ficat.

9.1.2.3 Scăderea ponderală ca prima țintă al tratamentului BFGNA

Tratamentul BFGNA este focusat pe controlul factorilor de risc – diabet zaharat, hiperlipidemia, obezitatea și alte comorbidități. Majoritatea studiilor conclud că pentru îmbunătățirea scorului de activitate a BFGNA (NAS) și a componentelor lui (steatoza, inflamația lobulară, balonizarea) este necesară scăderea ponderală cu cel puțin 7-10% [90,101]. În același timp, scăderea ponderală susținută, chiar și modestă (în aproximație 5% din masa ponderală inițială), poate induce rezoluția SHNA (la mai mult de 90% de pacienți care au obținut această scădere ponderală) și diminuarea severității fibrozei cel puțin cu un stadiu (81%). Scăderea ponderală cu 7-10% produce beneficii al NAS (88%) și a componențior săi (steatoza 100%, inflamația lobulară 100%, balonizarea 90% de pacienți care au obținut acest nivel al scăderii ponderale) (Figura 9.3). Pacienții care au avut scăderea ponderală între 7 și 10% și factori de risc „nefavorabili", așa ca sexul feminin, prezența diabetului zahart, IMC > 35 kg/m² sau la examen histologic multe celule hepatice cu semne de balonizare la începutul studiului, în dinamică au prezentat rata de rezoluție a SHNA mai mică. La pacienți cu scăderea ponderală mai semnificativă (≥10%) rata de rezoluție a SHNA a fost mai mare și nu a depins de factori de risc „nefavorabili" [147], sugerând că reducerea masei ponderale mai mult de 10% este necesară la pacienți din grupul cu risc crescut.

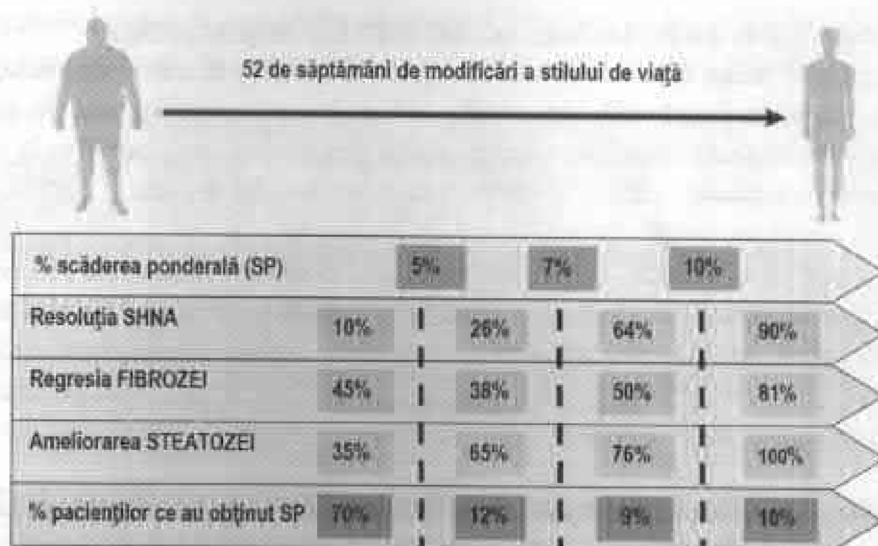


Figura 9.3 Probabilitatea obţinerii rezoluţiei SHNA, regresiei fibrozei (cel puţin cu un stadiu) şi ameliorării steatozei la pacienţii cu SHNA sub influenţa modificării stilului de viaţă în dependenţă de procentul scăderii ponderale *(Modificat şi adaptat din [147])*

Modificarea stilului de viaţă include dieta hipocalorică şi exerciţii, scăderea ponderală indusă de medicamente (orlistat) sau de chirurgia bariatrică au un impact asemănător asupra rezoluţiei SHNA şi regresiei fibrozei. Nu este atât de important tipul dietei hipocalorice (reducerea carbohidraţilor – <90 g de carbohidraţi şi minimum 30% de grăsimi din aportul energetic total sau reducerea grăsimilor – < 20% de grăsimi din aportul energetic total) cât aderenţa persoanei la acest tip de alimentaţie pentu ani de zile, cât posibil de mult, pentru menţinerea sănătaţii şi obţinerea scăderii ponderale.

Rata de rezoluţie a SHNA este mai mică la vârstnici, la pacienţi ce suferă de diabet zaharat tip 2 şi la cei care prezintă gradul de activitate necroinflamatorie mai mare în biopsia hepatică (NAS≥5). Rezoluţia SHNA se află în relaţia strânsă cu normalizarea ALAT (≤ 19 UI/L la femei sau ≤ 30 UI/L la bărbaţi) şi procentul de scădere ponderală [147]. În acest context, este extrem de util de a folosi un calculator a resoluţiei SHNA (NASHRES http://www.aeeh.es/calculadoranashres/) pentru urmărirea evoluţiei pacienţilor care sunt focusaţi pentru scăderea ponderală. Scorul mai mic de 46.15 arată o valorea negativă predictivă de 92%, precum rezultatul mai mare de 69.72 – arată valoarea pozitivă predictivă în 91%. Acest calculator permite determinarea impactului modificării stilului de viaţă şi poate fi de folos pentru selecţia pacienţilor ce necesită alte tipuri de intervenţii terapeutice [3].

9.1.2.4 Dieta, sedentarism, activitatea fizică şi exerciţii

Exerciţiile fizice au efect minim asupra cantităţii grăsimilor din ficat, în timp ce scăderea ponderală are o influenţă mult mai semnificativă. În acest context, este important de încurajat pacienţii pentru scăderea ponderală prin intervenţii nutriţionale care are un rol mai considerabil asupra reducerii depozitului de grăsime din ficat. Asocierea exerciţiilor cu dieta augmentează acţiunea ambilor metode. Aplicarea fitnesului cardiorespirator cu intervenţii nutriţionale aduc beneficii mult mai ample asupra BFGNA. Nivelul înalt al activităţii fizice (200-300 min/spt) este crucial pentru menţinerea scăderii ponderale [56]. Activitatea fizică asigură o altă obţiune terapeutică pentru cei care au dificultăţi în scăderea ponderală.

9.1.2.5 Aspecte comportamentale a modificării stilului de viaţă

De nenumărate ori a fost demonstrat că scăderea ponderală obţinută prin dietă este cea mai important în primele 6 luni de urmărire, după ce urmeză restabilirtea parţială a masei ponderale. De menţionat este faptul că beneficiile realizate în urma scăderii ponderale asupra grăsimii din ficat şi rezistenţei la insulină sunt menţinute şi după creşterea în pondere. Totuşi resoluţia SHNA este posibilă numai în cazul prevenirii restabilirii masie ponderale. În acest context, folosirea echipei multidisciplinare, care ar putea conduce pacientul folosind consilierea medicului, nutriţionistului, psihologului şi supervisorului al activităţii fizice, este extrem de utilă. Medicii de familie, gastroenterologii şi hepatologii necesită să ofere informaţii pacientului privind: 1) complicaţiile BFGNA; 2) cancer hepatic; 3) riscul crescut pentru diabet şi patologia cardiovasculară; 4) menţionarea faptului că modificarea stilului de viaţă poate reduce acestea riscuri. Modelul de 5 "A" (ask – intreabă, advise – recomandă, assess – evaluiază, assist – asistă şi arrange – organizează) este bine venit pentru asigurarea consilierii pacienţilor cu BFGNA în legătură cu modificarea comportamentului, evaluarea efectelor intervenţiilor aplicate şi aranjarea întâlnirilor de supraveghere. Modificările comportamentale implică trei stadii care sunt expuse în Figura 9.4.

Modificarea stilului de viaţă, care include intervenţii nutriţionale şi activitatea fizică, este necesar să fie metoda de prima linie în tratamentul BFGNA şi SHNA. Scăderea ponderală este tratament cel mai efectiv a BFGNA şi SHNA. În general ori care tip de dietă (cu conţinut mic de carbohidraţi sau de grăsimi, Mediteraniană) care duce la reducerea aportului caloric şi este acceptată de pacient trebuie să fie incurajată. Pentru cei care consideră că restricţia de calorii este deficil de obţinut, modificarea compoziţiei nutriţionale fără redu-

cerea calorică poate fi o posibilă alternativă, dar beneficiile privind sănătatea hepatică nu sunt atât de importante cum sunt în cazul scăderii ponderale.

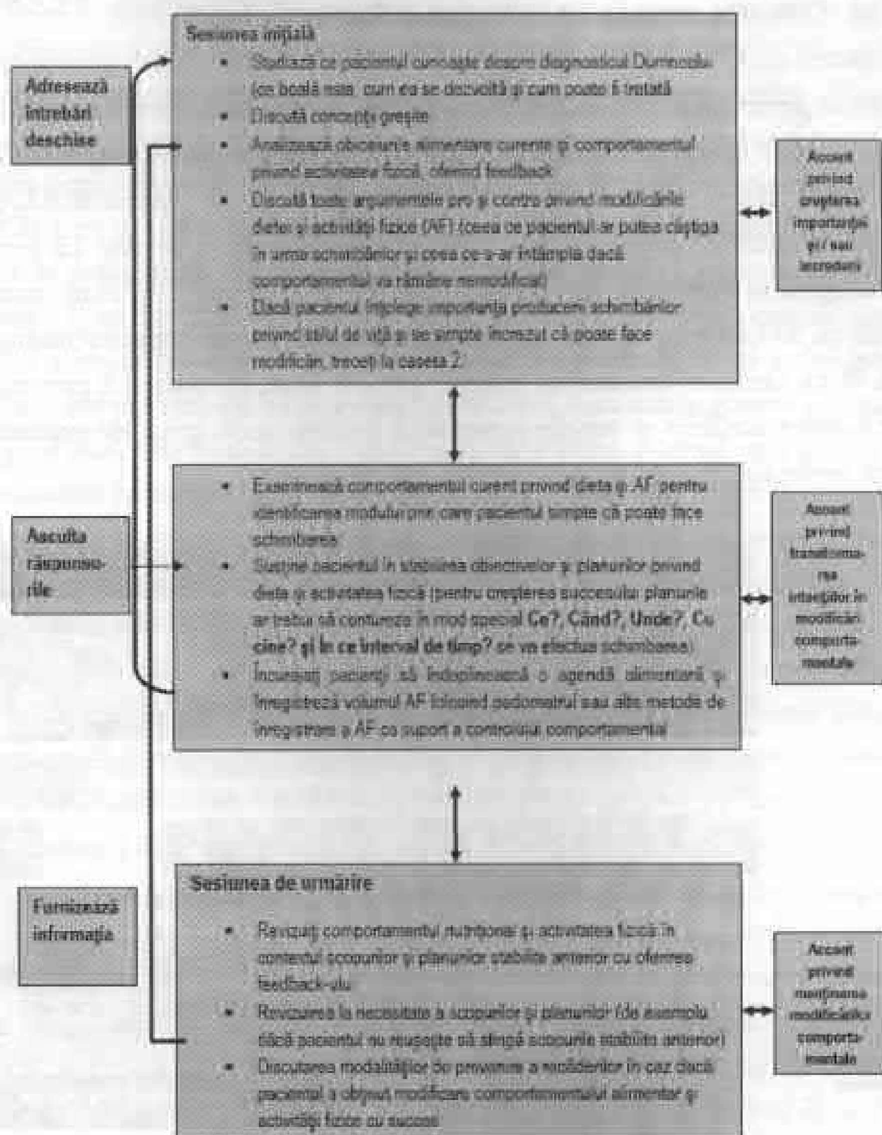


Figura 9.4 Ghid practic al terapiei comportamentale prin modificarea stilului de viață în SHNA *(Adaptat din [39])*

Exercițiile produc modificări modeste în cantitatea de grăsime hepatică în comparației cu scăderea ponderală, dar avînd un efect pozitiv asupra sistemului cardiovascular sunt considerate ca o metodă adjuvanta a intervențiilor nutriționale precum pentru BFGNA, așa și pentru SHNA.

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC A BFGNA

9.2.1 Cine are nevoie de tratament farmacologic?

În acord cu ghidul clinic european din 2016, tratamentul farmacologic este indicat pacienților cu SHNA în stadiul de fibroză mai mare sau egal cu 2 și cei cu fibroză în stadiile incipiente, dar cu risc înalt pentru progresia fibrozei (vârstnici, diabet zaharat, sindromul metabolic, nivelul crescut al ALAT și activitate necroinflamatorie înaltă) [30]. Ghidul american susține că terapia farmacologică se limitează la pacineți cu SHNA și fibroza [12]. Prin urmare, pacienții cu BFGNA tipul non-agresiv (steatoza sau steatohepatita stadiul de fibroza 0) nu necesită tratament specific pentru ficat, cu toate că prevenirea bolilor cardiovasculare și renale reprezintă pentru acest grup de pacienți o strategie esențială (Figura 9.5).

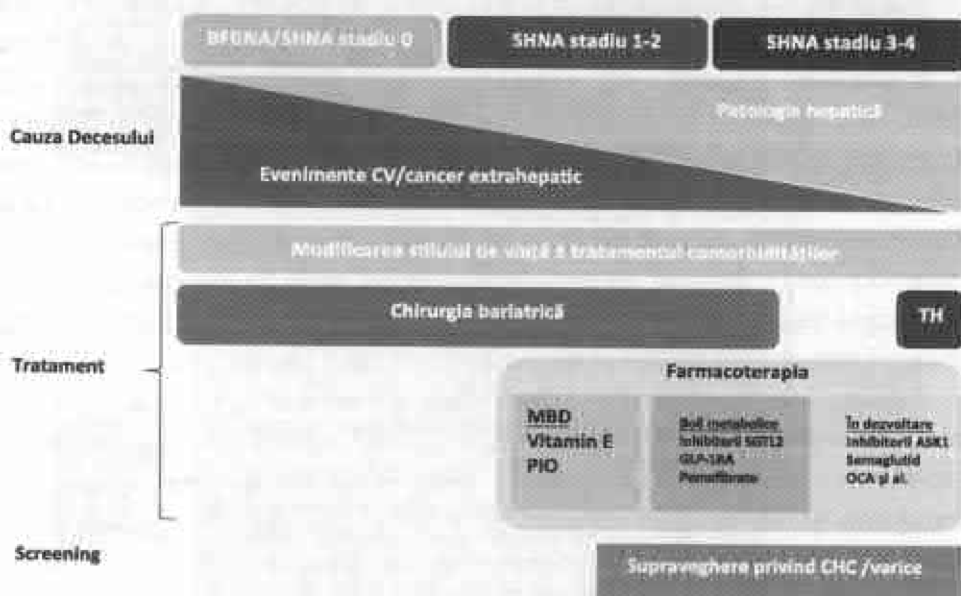


Figura 9.5 Algoritmul tratamentului BFGNA/SHNA în dependență de stadiul fibrozei. *Abrevieri: BFGNA – boala ficatului gras nonalcoolic; SHNA – steatohepatita nonalcoolică, CV- cardiovascular; TH – transplant hepatic; MBD – medicina bazată pe dovezi, PIO- pioglitazon; SGLT2 inhibitori – inhibitorii proteinei sodiu/glucoza cotransporter 2 (canagliflozin, luseogliflozin); GLP-1RA – glucagon-like peptid- receptor 1 agonist (liraglutid, dulaglutid, semaglutid); inhibitorii ASK1- apoptosis signal-regulating kinase 1 (selosertib); AOC – acidul obeticolic; CHC – cancer hepatocelular. (Modificat și adaptat din [137])*

9.2.2 Cum tratăm?

9.2.2.1 Antioxidanți

Vitamina E prin diferite mecanisme diminuie nivelul speciilor de oxigen reactiv din organism și previne alterarea oxidativă a celulelor, ce pot influența senescența și apoptoza celulară [72]. Acestea proprietăți pot încetini progresia alterării hepatice și chiar pot facilita reversibilitatea fibrozei hepatice la pacienți cu BFGNA cu risc de dezvoltare SHNA, prin faptul că stresul oxidativ este un factor cheie în patogeneza SHNA [98]. Capacitate de captare a radicalelor liberi a vitaminei E nu este limitată numai la specii de oxigen reactiv, ea este de asemenea activă și împotriva speciilor reactive de azot. Vitamina E crește activitatea enzimelor antioxidante, așa ca superoxid dismutaza, catalaza și glutation peroxidaza [95]. În plus, vitamina E are capacitatea de a frâna peroxidarea și de a inhiba exprimarea factorului de creștere transformator-beta care a fost asociat cu fibroza hepatică și apoptoza hepatocitelor prin activarea celulelor hepatice stelate.

Alte efecte terapeutice a vitaminei E includ întârzierea fibrozei cu prevenirea cirozei prin modularea răspunsului inflamator, influența asupra leziunilor celulare, semnalizării și proliferării celulare [98]. Vitamina E este, de asemenea, un jucător puternic în reducerea ratei de apoptoză prin atenuarea potențialul membranar mitocondrial intracelular, creșterea nivelului de proteină anti-apoptotică BCL-2 și scăderea nivelului proteinelor pro-apoptotice BAX și p53 [57].

Vitamina E ameliorează precum parametrii biochimici (sindromul de citoliză) așa și marcherii histologici ai SHNA. În trial dublu orb, placebo controlat, 45 de pacienți cu SHNA diagnosticată histologic au fost împărțiți pentru a administra vitamin E 1000 UI și vitamina C 1000 mg vs placebo pe durata de 6 luni [43]. La sfârșitul tratamentului pacienții din grupa vitamina E+C au prezentat modificări statistic semnificative privind fibroza, dar fără influența asupra necroinflamației. În trialul PRIVENS (Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis) să demonstrat o îmbunătățire a steatozei în ambele grupe, dar scăderea semnificativă a balonării hepatocitelor și fibrozei pericelulare comparativ cu valoarea inițială s-a remarcat numai în grupa Pio+C [116]. Tratamentul cu vitamina E a arătat, de asemenea, o scădere a scorului de activitate pentru SHNA cu îmbunătățirea ALAT, steatozei hepatice, inflamației lobulare și balonizării hepatocelulară; cu toate acestea, nici o îmbunătățire semnificativă a fibrozei nu a fost observată. Terapia cu vitamina E poate fi utilizată

împreună cu alte medicamente pentru a crește rata de răspuns printr-un efect terapeutic sinergic sau aditiv.

Datele curente susțin necesitatea de folosire a vitaminei E în tratamentul BFGNA la pacienți non diabetici, dar nu ca prima linie de tratament. Numai după aplicarea dietei și modificării stilului de viață, în caz de necomplianță sau eșecul acestei terapii se recomnada folosirea vitaminei E. Pe lângă efectele benefice a vitaminei E sunt multe studii, care arată că tratamentul de lunga durata ar putea sa fie dăunător, poate crește riscul de deces și are un risc minor privind cancerul de prostată și ictus hemoragic.

În concluzie, proprietățile antioxidante, antiinflamatorii și anti-apoptotice a vitaminei E, acompaniate de profilul clinic favorabil a acestui medicament, fac că vitamina E să devină o alegere terapeutică pragmatică pentru pacienți non-diabetici cu SHNA evidențiată histologic, în caz dacă dieta și modificarea stilului de viață nu aduc beneficii așteptate.

Vitamina C, D, A. Vitamina C a fost utilizată împreună cu vitamina E ca o combinație a tratamentul antioxidant în mai multe studii pentru tratarea SHNA și BFGNA [35,38,43,53]. Un studiu cross secțional a evidențiat o relație inversă între incidența BFGNA și consumul de vitamina C în alimente la adulții în vârstă, susținând ideia că suplimentele alimentare pot oferi un rol protector împotriva BFGNA [151].

Vitamina D a câștigat recent multă atenție, deoarece a fost observată o corelație între deficit de vitamina D și BFGNA [19]. Deși deficitul de vitamina D este comun pentru BFGNA și SHNA, datele privind eficacitatea suplimentării cu vitamina D au fost neconcludente [19]. *Nobili* și *Reif* a sugerat că vitamina D poate induce efecte antifibrotice prin suprimarea proliferării celulelor stelate [94]. *Sharifi și colab.* a observat că terapia cu vitamina D a redus markerii inflamației la pacienți cu BFGNA, cum ar fi proteina C reactivă și malondialdehida [124]. În ciuda acestui fapt, mai multe studii nu au reușit să găsească un răspuns benefic la suplimentarea cu vitamina D privind funcția sau histologia hepatică [19,27]. În plus, terapia cu vitamina D este limitată din punct de vedere clinic datorită efectului său asupra homeostazei a calciului și potențialul de hipercalcemie, factor de risc pentru BFGNA [129]. *Vitamina A* nu a fost studiată extensiv la pacienții cu BFGNA, dar la fel ca și cu Vitamina D, un număr semnificativ de pacienți cu BFGNA au fost observate cu deficit de vitamina A [13].

Minerale. Studii cros-secționale relevă că administrarea calciului, fosforului și sodiului este asociată cu creșterea ratei BFGNA, precum administrarea magnesiului diminuă riscul dezvoltării acestei patologii [74]. Diminuarea sindromului citolitic a fost observată în cazul suplimentării cu zinc și selenium [89,128]. Suplimentarea cu fier poate agrava steatohepatita cu creșterea enzimelor hepatice, steatozei și inflamației în ficat [5].

Alți antioxidanți. S-adenosil metionina. Modificări a metabolismului metion/folat contribuie la dezvoltarea steatozei. Adnormalități în transsulfurarea și transmetilarea hepatică poate duce la dezvoltarea steatozei hepatice și are un potențial de hepatotoxicitate indusă de factorul necrozei tumorale. Studii patologice au arătat că până la apariția BFGNA aparente histologic, expresia enzimei metionin adenosiltransferazei (MAT1a), ce participă la sinteza S-adenosil metioninei (S–adenosyl methionine – SAM) este semnificativ diminuată [82]. Cele din urmă provoacă diminuarea: 1) mobilizării depoului de trigliceride; 2) secreției trigliceridelor în lipoproteide de densitatea foarte mică; 3) sintezei fosfotidilcolinei prin fosfotidil etanolamin N-metiltransferaza (Figura 9.6).

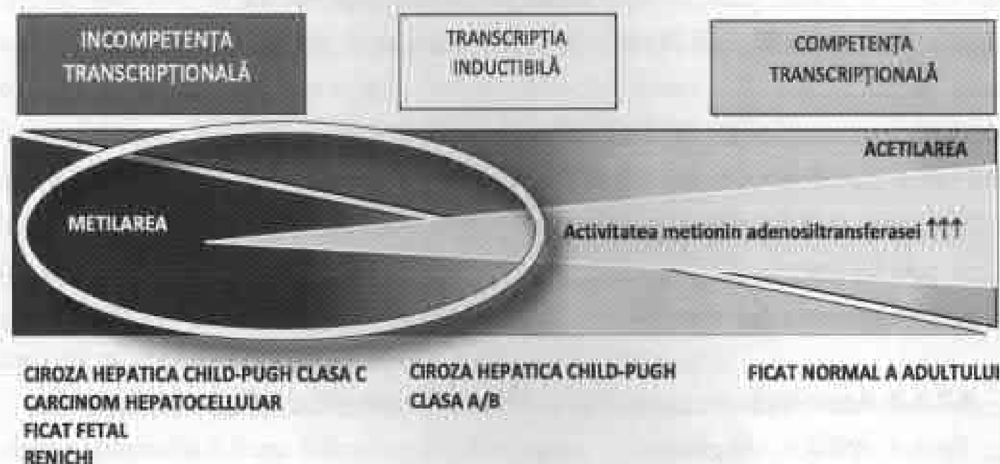


Figura 9.6 Reglarea expresiei metionin adenosiltransferazei 1A (MAT1A) prin suplimentarea cu SAM. *În ficat normal a adultului MAT1A este transcripțional competentă, promouterul său demetilează și este asociat cu histona acetilată. În țesut extrahepatic, ficat fetal, carcinom hepatocelular și stadiul avansat a cirozie hepatice (Child clasa C), MAT1A este transcripțional incompetent, promouterul său este metilat și asociat cu histona nonacetilată. În stadiu de ciroza Child clasa A și B expresia MAT1A este parțial atenuată, dar poate fi indusă prin administrarea S-adenosil-L-metioninei.*

SAM reprezintă un co-substrat comun implicat în transmetilarea și transsulfurarea și calea metabolică ce implică aminopropilarea. Cea mai mare parte de SAM se produce și se consumă în ficat. Alterarea cronică a nivelului de SAM poate deveni un triger care favorizeză conversia stetozei simple în SHNA. Reducerea nivelului hepatic al SAM sensibilizează ficatul la eliberarea citochinelor proinflamatorii, ce poate fi prevenit prin suplimentarea activă cu SAM. SAM și betaina sunt suplimente care au efecte anti TNF alfa, citoprotectoare, antiapoptotice, antisteatogenice și pot influența diminuarea rezistenței la insulină. SAM este bine tolerat și nu prezintă toxicitate, ce îl face atractiv în strategiile de tratament de lungă durată [77].

N-acetil cistein (NAC) este un precursor al glutationului care crește nivelul glutationului în hepatocit și limitează numărul speciilor de oxigen reactiv, care cauzează alterarea hepatocitelor. Suplimentarea cu antioxidanți poate proteja structurile celulare împotriva stresului oxidativ.

Glutation, gama glutamil- cistein-glicină – tripeptid prezent în celule umane, care are efecte antioxidante. Studiul pilot a arătat că administrarea de 300 mg/zi a glutationei timp de 4 luni poate diminua nivelul ALAT și steatoza hepatică la pacienți cu BFGNA fără fibroza severă și cu diabet zaharat controlat [47].

Acid ursodezoxicolic medicament cu efect anti-oxidant [85]. În accord cu studiul mare multicentric preparatul nu are efect asupra histologiei hepatice în SHNA, dar unile studii sugerează că dozele mari au efect favorabil. La moment preparatul nu este recomandat pentru tratamentul SHNA de ghiduri clinice internaționale.

9.2.2.2 Agoniștii receptorilor activatori a proliferării peroxisomelor

Agonist PPAR-γ. Pioglitazon – agonistul receptorului gama a activatorului proliferării peroxisomelor (peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist – PPAR-γ) ce contribiuie la oxidarea acizilor grași în ficat, crescând lipogeneza hepatica și sensibilitatea la insulin, semnificativ ameliorează steatoza, necroinflamația și întârzie progresia fibrozei în comparație cu placebo la pacienți diabetici cu SHNA [17]. Majoritatea studiilor arată eficacitatea biochimică al pioglitazonei (ameliorează metabolismul glucozei și lipidelor) în

BFGNA. Din medicamentele antidiabetice pioglitazona este medicamentul aprobat de ultimele ghiduri clinice ca tratament a SHNA. Însă, pioglitazona are multe piedice pentru utilizarea clinică largă din cauza: riscului crescut pentru cancer prostatic și pancreatic, creșterea ponderală, retenție de lichide, riscul de fractură a oaselor la femei și creșterea riscului de evenimente cardiovasculare.

Agonist PPAR α. Nu există studii care furnizează informația privind eficacitatea PPAR α agoniștilor, așa ca *bezafibrate* sau *fenofibrate*, care pe larg se folosesc pentru tratamentul hiperglicemiei, dar nu au influența asupra SHNA/ BFGNA. Bezafibratele sunt efective pentru pacienți cu cancerul glandei mamare și SHNA indusă de tamoxifen. *Pemafibrat* (K-877), modulator selectiv a PPAR va fi discutat mai jos.

Agonist dual PPAR α/γ. *Saroglitazar* este agonist dual PPAR α/γ folosit în tratamentul dislipidemiei la pacienți diabetici. Acest preparat se găsește în faza II a studiulor clinice privind eficiența în BFGNA. Primele concluzii arată o eficiență asupra diminuării nivelului ALAT la 16 spt de tratament în comparației cu grupul placebo [125].

Agonist dual PPAR α/δ. *Elafibranor* agonist dual a receptorilor PPAR α/δ ameliorează steatoza, inflamația și fibroza. Stidiile fazei a IIb au arătat ameliorarea SHNA fără agravarea fibrozei la administrarea 120 mg de elafibranor la pacienți cu NAS ≥ 4 (scorul activității BFGNA) [103]. Tratamentul nu a fost efectiv pentru cei cu NAS <4. Un studiu multicentric de faza a treia este acuma în desfășurare în 250 de centre din lume și acoperă 2000 de pacienți cu SHNA (NAS ≥4) cu fibroza 2/3 care sunt tratați cu Elafibranor 120 mg/zi în comparație cu placebo. Ținta studiului este ameliorarea histologică, influența asupra mortalității totale și induse de patologia hepatică.

Agoniștii pan-PAAR sunt remedii antifibrotice care activează toate trei tipuri de receptori PAAR – alfa, gama și delta (pan – PAAR agonist). Preparatul să gasește în faza IIb de studii și evaluiază siguranța și eficiența dozelor de 800 și 1200 mg/zi pe perioada de 24 săptămâni și implică 225 de pacienți din 12 țari Europene (studiul NATIV – NCT03008070).

9.2.2.3 Medicația cu efect antidiabetic

Diabetul zaharat este stâns asociat cu SHNA. Cea mai importantă problemă este eficența medicamentelor pentru pacienți cu BFGNA/SHNA și diabet

din toată gama preparatelor antidiabetice. Ideal tratamentul antidiabetic în contextul terapiei SHNA ar trebui să aibă efect de reducere a masei ponderale și riscului evenimentelor cardiovasculare, prevenirea cancerului hepatocelular, costurile mici și îmbunătățirea calității vieții [135].

Metformina. Actualmente metformina este poziționată în acord cu ghidurile ADA/EASD (asociațiilor europeane și americane a studiului diabetului) ca terapia de primă linie a diabetului din cauza costurilor mici, efectelor benefice asupra reducerii masei ponderale, prevenirii evenimentelor cardiovasculare și profilului de siguranța. Metformina diminuie rezistența la insulină prin reducerea gliconeogenezei hepatice și oxidării acizilor grași, crește sensibilitate periferică și hepatică la insulină, diminuie absorbția intestinală a glucozei și concentrația lipidelor în ser. Efectul de baza a metforminei este îmbunătățirea sensibilității la insulină și altor marcheri a sindromului metabolic [73]. Metformina nu are efecte semnificative asupra enzimelor și histologiei hepatice în SHNA/BFGNA, dar este asociată cu reducerea incidenței cancerului hepatocelular și extrahepatic.

Alți agenți antidiabetici. Medicamente antidiabetice noi devin candidați pentru tratamentul SHNA [135]. Medicația incritin asociată se clasifică în inhibitorii DPP4 (dipeptidil peptidaza 4) și agoniștii receptorilor peptidului – 1 glucagon like (glucagon- like peptide 1 receptor agonists – GLP-1RA). Privind inhibitorii DPP4 în tratamentul pacienților cu SHNA/BFGNA și diabet zaharat evidențile sunt contradictorii, dar numărul pacienților incluși în acestea studii este relativ mic [135].

Eficacitatea *liraglutidei* a fost analizată în studiul LEAN din Europa [4] și LEANJ din Japonia [26], dar majoritatea pacienților ezitau necesitatea terapiei injectabile zilnice, *Dulaglutid* în acest context avea avanjele administrării injectabile săptămânale și disponobilitatea dispozitivelor de unică folosință și cu profilul de siguranță asemănător altor GLP-1RA.

Semaglutid, un agent GLP-1RA nou, studiile privind eficacitate lui să găsesc în faza II. În trialul SUSTAIN – 6 s-a evidențiat că semaglutidul are beneficii potențiale pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare [80]. Semaglutidul este superior dulaglutidului privind controlulu glicemiei și reducerii masei ponderale în diabet zaharat tip 2 (trialul SUSTAIN-7 – studiul de faza IIIb, ce

compară eficacitatea și siguranța semaglutidului vs dulaglutidului în diferite doze, administrate o dată pe săptămână, timp de 40 săptănâni la 1201 pacienți cu diabet zaharat tip2). Semaglutidul în forma orală este în dezvoltare și în viitorul apropiat va fi în utilizare clinică. Varietatea agenților GLP-1RA va fi cea mai promițătoare metodă de tratament SHNA din cadrul diabetului [59,135]. Ghidul american din 2018 [12] sugerează prematur de considerat GLP-1RA ca tratament specific pentru pacienți cu SHNA/BFGNA fără diabet, din cauza evidenților insuficiente.

Analiza trialurilor clinice privind *inhibitorii SGLT2* (sodim/glucoza co-transporter 2) (*canaliflozin* [69,121] și *luseogliflozin* [118]) în tratamentul DZT2 a arătat diminuarea activității transaminazelor la pacienți tratați cu inhibitorii SGLT2 în comparație cu grupul placebo. La majoritatea pacienților cu diabet creșterea nivelului ALAT (mai mult de 31UI/L) este asociată cu BFGNA și la acest grup de pacienți este aștepatată reducerea trasaminazelor sub influența inhibitorilor SGLT2. Nu au fost confirmat efectul inhibitorilor SGLP2 asupra histologiei hepatice. *Takeda și al.* raportă rezolvarea steatozei, inflamației și balonizării hepatocitelor după tratamentul cu ipragliflozin [139]. Două trialuri din Japonia au comparat eficacitatea inhibitorilor SGLT2 cu pioglitazon și metformina. Steatoza hepatică semnificativ s-a redus în grupul pacienților tratați cu luseogliflozin în comparației cu metformin [127]. Masa ponderală și grăsimea viscerală semnificativ s-a redus în grupul celor tratați cu ipragliflozin în comparaţioei cu pioglitazon în studiul raportat de *Ito și al.* [55]. Tratamentul cu empagliflozin privind conținutul de grăsimi în hepatocite, metabolismul energetic a ficatului sunt investigate în studii multicentrice intervenționale la pacienți cu diabet zaharat tip 2 nou diagnosticat. Studiile privind efectele inhibitorilor SGLT2 în comparației cu alte medicamente antidiabetice sunt în desfășurare în Europa și Asia.

În concluzie, până acum nu s-a demonstrat că un agent antidiabetic exercită un efect benefic asupra fibrozei hepatice. Cu toate acestea, tratamentul farmacologic ar putea fi luat în considerare la pacienții cu steatohepatită nealcoolică care nu răspund la intervenția prin modificarea stilului de viață. În cele din urmă, sunt necesare studii pe termen lung pentru a arăta efectul tratamentului antidiabetic asupra BFGNA.

9.2.2.4 Agenți hipolipimianti

Ezetimibe – inhibitor potent a absorției de colesterol poate diminua nivelul enzimelor hepatice și steatozei, dar eficiența histologică rămâne incertă [91]. *Omega-3 acizi grași* sunt frecvent administrați la pacienți cu hipertrigliceridemie. Studiul EPE –A [115] și WELCOME [117] nu au găsit beneficii pentru pacienți cu SHNA/BFGNA și administrarea acestui remediu este limitată numai pentru pacienți care prezintă hipertrigliceridemia [12]. Luând în considerației că pacienții cu BFGNA prezintă riscuri cardiovasculare, statinele sunt indicate pentru tratamentul dislipidemiei asociate cu SHNA/BFGNA [12]. Administrarea statinelor este asociată cu inhibarea inflamației hepatice, ameliorarea fibrozei hepatice și reducerea riscului de carcinogeneză [131].

Pemafibrate (K-877) – modulator selectiv a PPAR alfa se găsește în faza II a studiilor clinice – diminuie activitatea transaminazelor și ameliorează profilul lipidic fără apariția efectelor adverse [54]. În Japonie este aprobat în 2017 și urmeaza să fie inițiate trialuri care vor studia efeciența pentru pacienți cu BFGNA/SHNA.

Aramcol – acidul colic-arahidic conjugat, are efect inhibitor asupra stearoil CoA desaturazei (SCD stearoyl-CoA desaturase). Reduce important steatoza în doza de 300mg/zi [111]. Dozele mari (400 și 600mg) au fost testate timp de 52 săptămâni la pacienți cu SHNA fără ciroză diagnosticată prin biopsie, în trial de faza a IIb, eficiența fiind analizată prin cantitatea de triglyceride intrahepatice cu specrtoscopia prin rezonanța magnetică (NCT02279524).

Acetil –CoA carboxilaza (ACC) este enzima cheie ce reglează conversia malonil – CoA spre acetil – CoA [32]. Malonil-CoA reprezintă regulatorul cheie al metabolismului acizilor grași, ce controlează balanța între lipogeneza *de novo* și oxidarea acizilor grași. Tratamentul cu 20 mg de ACC administrat oral timp de 12 săptămâni la pacienți cu SHNA arată ameliorarea statistic semnificativă a conținutului de grăsime în ficat și marcherilor noninvazivi a fibrozei. Pacienții care au prezentat reducerea de grăsime în ficat aveau ameliorarea biochimiei hepatice și marcherilor serici a fibrozei și apoptozei.

9.2.2.5 Inhibitorii sistemului renin-angiotenzin-aldosteron

Nu există preferințe privind medicația pentru controlul hipertensiunii, dar totuși sunt studii care sugerează că blocatorii receptorilor angiotenzinogenului

pot avea efect antifibrotic la pacienţţi cu SHNA [36,154]. Din păcate trialul care studiau efectul lozartanului asupra pacienţilor cu SHNA a eşuat din cauza deficultăţilor la includere a pacienţilor provocate de folosirea pe scara largă a acestui medicament la pacienţi cu SHNA [83].

9.2.2.6 Liganţi al receptorilor X farnesoide

Acidul obeticolic (AOC)– ligant al receptorilor X farnesoide (FXR) – reprezintă varianta sintetică a acidului biliar chenodeoxicolic natural. În modele animale activatorii FXR demonstrează reducerea glucogenezei hepatice, lipogenezei şi steatozei. În trialul FLINT, tratamentul cu AOC a diminuat necroinflamaţia fără a agrava fibroza la 46% din pacienţi cu SHNA. Rezoluţia SHNA a fost obţinută la 225 din pacienţi trataţi [92]. Important de menţionat că AOC are efecte adverse – creşte nivelul lipoproteinelor de densitate mică, provoacă pruritul tegumentelor şi preţul medicamentului este destul de mare [92].

INT–767 – este un analog a acizilor biliari care acţionează ca agonist dual al FXR/ receptor 5 cuplat cu proteina G Takeda (TGR5). TGR5 afectează metabolismul energetic, homeostaza glucozei, compoziţia /secreţia bilei şi inflamaţia.

Agonist FXR nonacid biliar – agonist sistetic non acid biliar al FXR a fost dezvoltat pentru a rezolva desavantajele AOC. Această moleculă are potential de a furniza efecte metabolice fără creşterea efectelor adverse prevind prurit şi elevarea LDL. Studiile clinice sunt la moment în desfăşurare. Alţi doi agonişti a FXR LMB763 (NCT02913105) şi LJN452 (NCT02855164) se găsesc în faza II a studiilor clinice.

MGL–3196 – receptorul β hormonului tiroid este receptorul predominant hepatic a tiroxinei, care creşte metabolismul colesterolului şi mediază secreţia lui prin bilă. Molecula este un agonist extrem de selectiv şi a fost dezvoltată pentru a aborda dyslipidemia, dar s-a observant că reduce steatoza hepatica. La moment studiile de faza II se desfăşoară la pacienţi cu SHNA diagnosticată prin biopsie şi ţinta tratamentului este diminuarea steatozei cu cel puţin 10% de la nivelulu iniţial ce va fi evaluată prin MRI PDFF – magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction (NCT02912260).

9.2.2.7 Agenți antiinflamatorii și antiapoptotici

Pentoxifilina este un derivat a metilxantinei, ce inhibă TNF alfa (citochina proinflamatorie ce activează specii de oxigen reactiv prin peroxidarea lipidelor, promovând necroinflamația, fibrogeneza, rezistența hepatică la insulina și apoptoza), având efect antiinflamator participă la diminuarea stresul oxidativ. În studiu randomizat, placebo controlat, 49 de pacienți cu SHNA diagnosticată prin biopsie, au fost randomizați la tratament cu pentoxifilina vs placebo timp de un an. Toți pacienți din grupul cu tratament au prezentat ameliorarea SHNA sau absența progresiei proceselor necroinflamatorii. În comparație cu grupul placebo, grupul celor tratați cu Pentoxifilina au prezentat ameliorarea semnificativă a nivelului ALAT, steatozei, inflamației și fibrozei, dar fără modificarea gradului de balonizare. Diminuarea activității al SHNA cu ≥2 s-a observat la 50% din pacienți din grupul pentoxifilina versus 15,4% – grupul placebo. În plus, 25% de pacienți cu SHNA din grupa pentoxifilin la sfârșitul tratamentului au prezentat rezoluția SHNA [157]. O meta analiză arată amelioararea modificărilor histologice așa ca inflamația lobulară, dar fără afectarea profilului lipidic [23].

Selosertib. Kinaza – 1 signal regulatorie a apoptozei (Apoptosis signal-regulating kinase 1 – ASK1) este activată de către TNFα extracellular, stresul intracellular oxidativ sau stresul reticolului endoplasmatic, inițiind calea patologică p38/JNK ce rezultă în apoptoză și fibroză [11]. Inhibiția ASK1 a fost propusă ca ținta în tratamentul SHNA. Selosertib este inhibitorul ASK1 care împreună cu anticorpii monoclonali *simtuzumab* au fost studiate ca tratament SHNA cu fibroza moderată-severă (stadiu 2/3). Tratamentul cu selosertib timp de 24 săptămâni a demonstrat regresia fibrozei, care a fost paralel asociată cu reducerea necroinflamației. Pacienții tratați cu selosertib au prezentat ameliorarea severității bolii hepatice, incluzând stadiul de fibroză, incetinirea progresie cirozei, ameliorarea elasticității hepatice (examinată prin elastofrafia prin rezonanța magnetică) și diminuarea cantității grăsilor în ficat (masurată prin MRI – PDFF – Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction). Nu au fost observate diferențe în eficiența terapiei combinate – selosertib și simtuzumab vs monoterapia – selosertib [76]. La momentul actual studiile fazei a treia a selosertibului pentru pacienți cu SHNA (STELLAR3; NCT03053050) și cu ciroza hepatica (STELLAR3; NCT03053050) sunt în desfășurare.

Tipelukast. MN-001 (tipelukast) este o moleculă nouă, biovalabilă la administrare orală, care are activitate antifibrotică, antiinflamotorie și exercițită efectele

sale prin diferite mecanisme, incluzând antagonism pentru receptorii leucotriene (LT), inhibiția fosfodiesterazei (în special 3 și 4) și inhibiția 5-lipoxiginazei (5-LO). Actualmente sunt în desfășurare studii privind eficacitatea, tolerabilitatea și inofensivitatea al Tipelucast asupra nivelului trigliceridelor la pacienți cu SHNA/BFGNA cu hipertrigliceridemie (NCT02681055).

Emricasan – este un inhibitor ireversibil a caspaselor, care amiliorează scorul NAS și fibroza [7], dar la pacienți cu SHNA și fibroza influențează modificarea gradientului presional venos, diminuând hipertensiunea portală (ENCORE – PH, NCT02960204).

Inhibitorul proteinei-1 a adhesiei vascuare (vascular adhesion protein-1 (VAP-1)) (BI 1467335). Proteina-1 a adheziei vasculare este o aminoxidază legată de membrană care promovează recrutarea leucocitelor spre ficat. Forma solubilă a proteinei-1 a adeziei vasculare (sVAP-1), fiind cea mai activă din monoaminoxidazele circulante, are efecte insulin-like și poate iniția stress oxidativ [152]. VAP-1 este direct implicat în activarea celulelor stelate și este un stimulent puternic profibrotic. Inhibiția VAP-1 poate diminua recrutarea leucocitelor, reduce inflamația și fibroza. BI 1467335 este inhibitorul al VAP-1 care exercită activitatea prin blocare adheziei și infiltrării tisulare a leucocitelor în timpul procesului inflamator. Trialul multicentric a fazei IIa evaluiază eficiența BI 1467335 la pacienți cu SHNA (NCT03166735).

9.2.2.8 Agenți cu acțiune asupra microbiotei intestinale

IMM-24e – reprezintă extractul de IgG din colostrul bovinilor de la vaci imunizați împortiva lipopolizaharidelor (LPS). IMM-24e poate reduce expunerea ficatului la produsele derivate de bacterii intestinale și LPS. În studiul fazei I/II la 10 pacienți cu SHNA diagnosticată prin biopsie hepatică s-au ameliorat enzimele hepatice și controlul glicemiei, a crescut nivelul peptidului1 glucagon-like, adiponectinelor și celulelor T regulatorii [86].

Solitromicin este macrolid potent de ultima generație. În studiul de faza II s-a evidențiat diminuarea scorului NAS (reducerea medie de 1,3) și nivelului ALAT (reducerea medie 17,8U/L) după 90 de zile de tratament cu solitromicin (NCT02510599).

Antagonist TLR4 (toll-like receptor 4). JKB-121 este molecula mica cu acțiune prelungită, efectivă ca antagonist a receptorilor TRL4. Acest antagonist opeoid non-selectiv previne alterarea inflamatorie provocată de LPS a ficatului la șobolani cu BFGNA indusă de dieta metionin/colin deficitară. În vitro JKB – 121

neutralizeza sau reduce eliberarea citochinelor inflamatorii provocați de LPS, dezactivează celulele hepatice stelate, inhibă proliferarea celulelor stelate și expresia colagenului. Inhibiția căii patologice cu TLR4 poate fi terapia efectivă pentru prevenirea alterării inflamatorii hepatice și fibrozei hepatice la pacienți cu SHNA [104]. Preparatul să gasește în faza II de studii clinice (NCT02442687).

9.2.2.9 Agenți antifibrotici

Fibroză reprezită cea mai importantă determinantă a mortalității la pacienți cu SHNA [24], ce determină necesitatea terapiei antifibrotice efective pentru pacienți cu stadiul de fibroza avansată. Mai mulți agenți cu acțiunea antifibrotică a fost elaborate pentru tratamentul SHNA avansate.

Cenicriviroc (CVC) este antagonistul al receptorului 2/5 C-C motif chemokin (CCR2 și CCR5) asociat cu efecte anti-inflamatorii, anti-fibrotice și care crește sensibilitatea la insulină. Macrofagii recrutați prin CCR2 în țesut adipos joacă un rol în dezvoltarea rezistenței la insulină și diabetului zaharat tip 2. Administrarea antagoniștilor CCR2 îmbunătățește modest parametrii glicemiei în comparație cu placebo [20]. CCR5 antagonist ameliorează migrarea și proliferarea celulelor stelate hepatice, producătore de colagen [79]. Trialul de faza IIb (CENTAUT study) a evidențiat diminuarea fibrozei fără agravarea SHNA după un an de CVC terapie la 20% de pacienți în comparație 0% – placebo [33]. Creșterea asimptomatică a nivelului amilazei a fost înregistrată mai frecvent la pacienții din grupul CVC decât din grupul placebo. La mometul actual studiile fazei a treia a tratamentului SHNA cu fibroza în stadiu 2/3 se află în curs de desfășurare (AURORA study; NCT03028740).

Simtuzumab (SIM) este anticorp monoclonal impotriva enzimei lysyl-oxidase-like (LOXL-2), responsabile de reticularea colagenului și overexpresia în timpul procesului de fibroză [87]. Din păcate acest agent nu a adus beneficii adiționale în tratament combinat cu inhibitorii ASK1, cum a fost menționat mai sus. În final, SIM a fost retras din studii ulterioare pentru SHNA.

Antagonistul *Galectin–3*. Expresia proteinei galectin—3 este esențială pentru dezvoltarea fibrozei și este crescută în SHNA cu cea mai mare expresie în macrofage ce înconjoară hepatocite încărcate cu grăsimi. În modele animale, inhibitorii galectinei – 3 îmbunătățesc marcat histologia hepatică cu reducerea semnificativă a activității SHNA și dipoziției de colagen [46].

ND-LO2-s0201 Hsp47(heart shok protein47) este insoțitor molecular colagen specific care este esențial pentru maturarea și secreția colagenului. ND-

LO2-s0201 reprezintă nanoparticolă cuplată cu vitamina A ce conține și ARN împotriva HSP47. Studiile se găsesc la nivelulu fazei I pentru pacienți cu fibroza severă (stadiu 2/3) (NCT02227459).

9.2.2.10 Medicația cu efect de promovare a scăderii ponderale

Orlistat și Sibutramina a fost studiați ca opțiune terapeutică pentru BFGNA, dar fără rezultate convingătoare. Orlistatul este inhibitor al lipazelor pancreatice, exercitând efectul prin reducerea absorbției acizilor grași liberi. Sibutramina este un inhibitor central a recaptării serotonin-norepinefrinei, care mărește senzația de sațietate. În trial randomizat prospectiv au fost studiați 50 de pacienți supraponderali cu SHNA evidențiată prin biopsia hepatică. Toți pacienți au fost împărțiți în două grupe: o grupă au administrat regim alimentar cu 1400kcal/zi și vitamina E 800 UI, dar a doua grupă același tratament numai în combinației cu Orlistat timp de 9 luni [44]. La ambele grupe s-a evidențiat reducerea steatozei, necroinflamației și balonizării, ce a fost complimentat cu scăderea ponderală și normalizarea nivelului transaminazelor. Orlistatul nu a sporit scăderea ponderală și nu a imbunătățit enzimele hepatice, nu a influențat rezistența la insulină și histologia hepatică. Subiecții care au obținut scăderea ponderală mai mult de 5 % din ponderea inițială au prezentat ameliorarea privind rezistența la insulină și steatoza, dar cei cu scăderea ponderală mai mare de 9%– ameliorarea histologiei hepatice.

9.2.2.11 Flebotomia

Rolul fierului în BFGNA este contradictoriu. Studii recente arată că pacienții care sunt suspectați pentru BFGNA arată nivelul înalt a fierului și hemoglobinei. Multiple studii susțin eficiența flebotomiei pentru BFGNA [22,62,99,144]. Normalizarea transaminazelor hepatice și amiliorarea rezistenței la insulină cu diminuarea fibrozie, steatozei și gradului de necroinflamație a fost evidențiat la pacienții cu BFGNA după flebotomie în comparației cu grupa de control. Diminuarea nivelului fierului în urma flebotomiei reduce necroinflamația hepatică, diminuie stresul oxidativ și reduce apoptoza.

9.2.2.12 Tratament chirurgical

Chirurgia bariatrică . Scăderea ponderală prin aplicarea chirurgiei bariatrice a fost propusă ca o opțiune terapeutică pentru BFGNA din cauza efectelor pozitive asupra histologiei hepatice. În același timp, scăderea ponderală rapidă, ce poate

parveni în rezultatul chirurgiei bariatrice, poate duce la progresia BFGNA, până la instalarea insuficienței hepatice la unii din pacienți. Un studiu francez evaluând 381 de pacienți cu obezitate severă, supuși chirurgiei bariatrice, a urmărit marcherii metabolici și modificările histologice înaintea chirurgie, la un an și 5 ani după chirurgie [81]. Acest studiu a arătat ameliorarea steatozei, balonizării hepatocitelor cu reducerea semnificativă a proporției steatohepatitei la 5 ani postoperator în comparație cu datele preoperatorii (27,4% vs 14,2%, respectiv).

Transplant hepatic. Opțiunea terapeutică indicată pacienților în faza finală a BFGNA – ciroza decompensată. Detalii privind acest tip de tratament sunt discutate în capitolul precedent.

În concluzie, multitudenea metodelor terapeutice și țintelor acestor terapii sunt expuse în Figura 9.7.

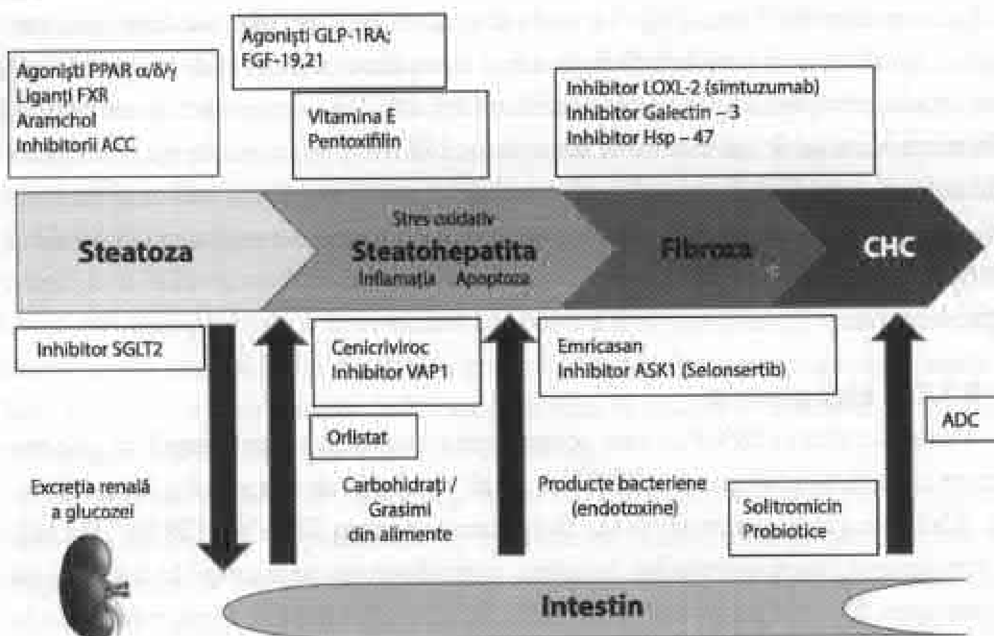


Figura 9.7 Țintele tratamentelor viitoare a BFGNA/SHNA. *Abreviere – agonist PPAR α/δ/γ – agonist peroxisome proliferator-activated receptor α/δ/γ, ligant FRX – ligant al receptorilor X farnesoide, inhibitor ACC – inhibitor acetil – CoA carboxilazei, agonist GLP-1RA – agonist glucagon- like peptide 1 receptor, FGF – 19,21 – fibroblast grown factor 19,21, LOXȘ-2 – anticorp monoclonal impotriva enzimei lysyl-oxidase-like, Hsp-47 – heart shok protein – 47, inhibitor SGLT2 – inhibitor cotransporter 2 sodiu/glucoza, inhibitor VAP1 – inhibitor vascular adhesion protein, ASK1 – apoptosis signal-regulating kinase 1, ADC – acid dezoxicolic.*

9.2.3 MOMENTE IMPORTANTE ÎN TRATAMENTUL SHNA/BFGNA

Standardul de aur al eficienței tratamentului SHNA să consideră biopsia hepatică. Totuşi, repetarea biopsiei hepatice este deficilă din cauza riscurilor, variabilității observaționale a interpretărilor patologice şi costurilor ridicate a procedurii. Pentru monitorizarea bolii şi evaluarea eficienței tratamentului sunt necesare parametrii simple şi cost-efective.

ALAT. Reducerea nivelul ALAT mai mult de 30% de la nivel inițial sau nivelul mai mic de 40UI/L, reflectă ameliorarea histologică [48]. Modificarea ALAT este cel mai bun predictor al reducerii scorului NAS sau regresiei fibrozei [122].

Masa ponderală. Scăderea ponderală se asociază cu ameliorarea biopsiei hepatice la pacienți cu BFGNA/SHNA. Scăderea ponderală, absența diabetului, normalizarea ALAT şi nivelului de baza a scorului NAS mai mic de 5 au fost factorii independenți predictori al rezoluției SHNA fără progresia fibrozei după un an de intervenții asupra modului de viață [147].

Hemoglobina glicată(HbA1c). Diminuarea HbA1c este strâns asociat cu ameliorarea fibrozei la pacienți cu BFGNA (diagnosticată prin examen histologic) şi diabet [41]. Acești trei parametrii, ce includ ALAT, masa ponderală, HBA1c sunt repere importante în tratamentul SHNA.

Index FIB4. Indexul Fibrosis 4 şi scorul de fibroza pentru BFGNA (NFS – NAFLD fibrosis score) sunt considerați cei mai buni predictori ai severității fibrosei în BFGNA [12,123,136,153]. Indexul FIB4 este calculat folosind nivelul ASAT, ALAT, trombocitelor şi vârsta. Tratamentul cu acid obeticolic a provocat o diminuarea statistic semnificativă a indexului FIB4 în comparație cu grupul placebo. Declinul cu 10% a FIB4 după 24 de săptămâni de tratament prezic ameliorarea fibrozei cu cel puțin un stadiu (evaluat prin biopsie la 72 de săptâmăni). Indexul FIB4 poate fi folosit ca o metodă noninvazivă alternativă pentru monitorizarea răspunsului la tratament.

Imagistica. Transient elastografia (vibration-controlled transient elastography (VCTE)) – Fibroscan [96,119,155] și elastografia prin rezonanța magnetică (MRE) [52] a fost intens investigată pentru determinarea fibrozei severe în BFGNA [12]. Multe studii folosesc pentru evaluarea eficienței tratamentului MRI-PDFF (proton density fat fraction, measured by magnetic resonance imaging)/MRE care devine alternativa biopsiei hepatice.

9.2.4 CINE TRATEAZĂ ?

Endocrinologii care tratează pacienții cu diabet ar trebui să țină cont de starea ficatului. Mai multe studii arată că stadiul avansat a fibrozei este prezent la mai mult de 12-18% de pacienți diabetici [65,67,108]. Acest fapt explică necesitatea colaborării strânse între echipile hepatologice și diabetologice. În același timp, cauza principală a mortalității pacienților cu BFNA este patologia cardiovasculară, care este urmată de cancer extrahepatic și patologia hepatică [97]. Tratamentul BFGNA/SHNA necesită implicarea echipei multidisciplinare care ar trebui să includă hepatolog, cardiolog, endocrinolog, dietician și pacient.

În concluzie, tratamentul farmacologic în tandem cu intervenții nutriționale sunt indicate pentru prevenirea morbidității/mortalității pacienților cu SHNA și fibroză. Terapia de prima linie la cei fără diabet zaharat constă în administrarea vitaminei E, dar totuși importanța acestui agent în prevenirea fibrozei și hepatocarcinogeneze rămâne neclară. Pacienții cu SHNA și diabet ar fi necesar să fie tratați cu medicația nouă antidiabetică, așa ca inhibitorii GLP-1RA și SGLT2. Pemafibrații sunt bine venite pentru pacienți cu SHNA și dislipidemia. Multe medicamente la momentul actual să găsesc în diferite faze a studiilor clinice în urma căror vor fi apreciate cost eficiență și beneficiile lor.

Bibliografia:

1. ABBENHARDT C, MCTIERNAN A, ALFANO CM, *ET AL. Effects of individual and combined dietary weight loss and exercise interventions in post-menopausal women on adiponectin and leptin levels.* J Intern Med 2013; 274: 163-75.
2. ABRAMOVITCH S, DAHAN-BACHAR L, SHARVIT E, WEISMAN Y, BEN TOV A, BRAZOWSKIE, ET AL. *Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression inhepatic stellate cells and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis inrats.* Gut 2011;60:1728–1737.
3. ARMSTRONG MJ, GAUNT P, AITHAL GP, ET AL. *Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study.* Lancet. 2016;387:679–90.
4. ARMSTRONG MJ, GAUNT P, NEWSOME PN. *Identifying patients with nonalcoholic steatohepatitis that are nonresponders to therapy.* Hepatology 2016;64:2265–2266.
5. ATARASHI M., IZAWA T., MIYAGI R., OHJI S., HASHIMOTO A., KUWAMURA M., YAMATE J. *Dietary iron supplementation alters hepatic inflammation in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis.* Nutrients **2018**, 10, 175.
6. BARCHETTA I, DEL BEN M, ANGELICO F, DI MARTINO M, FRAIOLI A, LA TORRE G, ET AL.*No effects of oral vitamin D supplementation on non-alcoholic fatty liverdisease in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind,placebo-controlled trial.* BMC Med 2016;14:92.
7. BARREYRO FJ, HOLOD S, FINOCCHIETTO PV, ET AL. *The pan-caspase inhibitor Emricasan (IDN-6556) decreases liver injury and fibrosis in a murine model of nonalcoholic steatohepatitis.* Liver Int. 2015;35:953–66.
8. BERGHEIM I, WEBER S, VOS M, KRAMER S, VOLYNETS V, KASEROUNI S, ET AL. *Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation inmice: role of endotoxin.* J Hepatol 2008;48:983–992.
9. BJERMO H, IGGMAN D, KULLBERG J, DAHLMAN I, JOHANSSON L, PERSSON L, ET AL. *Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial.* Am J ClinNutr 2012;95:1003–1012.

10. BOZZETTO L, PRINSTER A, ANNUZZI G, COSTAGLIOLA L, MANGIONE A, VITELLI A, ET AL. *Liver fat is reduced by an isoenergetic MUFA diet in a controlled randomized study in type 2 diabetic patients.* Diabetes Care 2012;35:1429–1435.
11. BRENNER C, GALLUZZI L, KEPP O, KROEMER G. *Decoding cell death signals in liver inflammation.* J Hepatol. 2013;59:583–94.
12. CHALASANI N, YOUNOSSI Z, LAVINE JE, ET AL. *The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases.* Hepatology 2018;67(1): 328-357.
13. CHEN, G. *The link between hepatic vitamin a metabolism and nonalcoholic fatty liver disease.* Curr. Drug Targets 2015, 16, 1281–1292
14. CHOI JW, FORD ES, GAO X, CHOI HK. *Sugar-sweetened soft drinks, diet softdrinks, and serum uric acid level: the Third National Health and NutritionExamination Survey.* Arthritis Rheum 2008;59:109–116.
15. CHZELBER-SAGI S, BEN-ASSULI O, RABINOWICH L, GOLDSTEIN A, MAGID A, SHALEV V,ET AL. *The association between the serum levels of uric acid and alanineaminotransferase in a population-based cohort.* Liver Int 2015;59:109–116.
16. CONJEEVARAM HS, TINIAKOS DG. *Editorial: Exercise for NAFLD: does intensity matter?* Am J Gastroenterol 2011; 106: 470-5.
17. CUSI K, ORSAK B, BRIL F, ET AL. *Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial.* Ann Intern Med. 2016;165:305–15.
18. CUTHBERTSON DJ, SHOJAEE-MORADIE F, SPRUNG VS, JONES H, PUGH CJ, RICHARDSON P, ET AL. *Dissociation between exercise-induced reduction in liver fat and changes in hepatic and peripheral glucose homoeostasis in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease.* Clin Sci (Lond) 2016;130:93–104.
19. DABBAGHMANESH, M.H.; DANAFAR, F.; ESHRAGHIAN, A.; OMRANI, G.R. *Vitamin D supplementation for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A randomized double blind placebo controlled trial.* Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev. 2018, 12, 513–517
20. DI PROSPERO NA, ARTIS E, ANDRADE-GORDON P, ET AL.

CCR2 antagonism in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab. 2014;16:1055–64.

21. *Diabetes Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease.* J Hepatol 2016;64:1388–1402.
22. DONGIOVANNI P, FRACANZANI AL, FARGION S, VALENTI L. *Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: A promising therapeutic target.* J Hepatol. 2011;55:920–32.
23. DU J, MA YY, YU CH, ET AL. *Effects of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis.* World J Gastroenterol. 2014;20:569–77.
24. DULAI PS, SINGH S, PATEL J, ET AL. *Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis.* Hepatology. 2017;65:1557–65.
25. DUNSTAN DW, SALMON J, HEALY GN, SHAW JE, JOLLEY D, ZIMMET PZ, ET AL. *Association of television viewing with fasting and 2-h postchallenge plasma glucose levels in adults without diagnosed diabetes.* Diabetes Care 2007;30:516–522.
26. EGUCHI Y, KITAJIMA Y, HYOGO H, ET AL. *Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J).* Hepatol Res. 2015;45:269–78.
27. ELIADES M, SPYROU E, AGRAWAL N, LAZO M, BRANCATI FL, POTTER JJ, ET AL. *Metaanalysis:vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease.* Aliment PharmacolTher 2013;38:246–254.
28. ELIADES, M.; SPYROU, E. *Vitamin d: A new player in non-alcoholic fatty liver disease?* World J. Gastroenterol. 2015, 21, 1718–1727
29. ESTRUCH R, ROS E, SALAS-SALVADO J, COVAS MI, CORELLA D, AROS F, ET AL. *Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet.* N Engl J Med 2013;368:1279–1290.
30. *European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease.* J Hepatol. 2016;64:1388–402.
31. FINELLI C, TARANTINO G. *Have guidelines addressing physical activity*

been established in nonalcoholic fatty liver disease? World J Gastroenterol 2012; 18: 6790-800.

32. FOSTER DW. *Malonyl-CoA: the regulator of fatty acid synthesis and oxidation.* J Clin Invest. 2012;122:1958–9.
33. FRIEDMAN SL, RATZIU V, HARRISON SA, ET AL. *A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis.* Hepatology 2018;67(5):1754-1767.
34. GARG A. *High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis.* Am J ClinNutr 1998;67:577S–582S.
35. GAWRIEH S.; CHALASANI N. *Emerging treatments for nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis.* Clin. Liver Dis. **2018**, 22, 189–199.
36. GEORGESCU EF, IONESCU R, NICULESCU M, ET AL. *Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis.* World J Gastroenterol. 2009;15:942–54.
37. GROSSO G, MISTRETTA A, FRIGIOLA A, GRUTTADAURIA S, BIONDI A, BASILE F, ET AL. *Mediterranean diet and cardiovascular risk factors: a systematic review.* Crit Rev Food SciNutr 2014;54:593–610.
38. GUERRERIO AL, COLVIN RM, SCHWARTZ AK, MOLLESTON JP, MURRAY KF, DIEHL A, ET AL.*Choline intake in a large cohort of patients with nonalcoholic fatty liverdisease.* Am J Clin Nutr 2012;95:892–900.
39. HALLSWORTH K, AVERY L, TRENELL MI. *Targeting lifestyle behavior change in adults with NAFLD during a 20-min consultation: summary of the dietary and exercise literature.* Curr Gastroenterol Rep 2016;18:11.
40. HALLSWORTH K, FATTAKHOVA G, HOLLINGSWORTH KG, ET AL. *Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss.* Gut 2011; 60: 1278-83.
41. HAMAGUCHI E, TAKAMURA T, SAKURAI M, ET AL. *Histological course of nonalcoholic fatty liver disease in Japanese patients: tight glycemic control, rather than weight reduction, ameliorates liver fibrosis.* Diabetes Care. 2010;33:284–6.
42. HAN JM, JO AN, LEE SM, BAE HS, JUN DW, CHO YK, ET AL. *Associations betweenintakes of individual nutrients or whole food groups and*

non-alcoholic fattyliver disease among Korean adults. J Gastroenterol Hepatol 2014;29:1265–1272.

43. HARRISON SA, TORGERSON S, HAYASHI P ET AL. *Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis.* Am J of Gastr 2003; 98 (11): 2485–2490.
44. HARRISON SA., FECHT W., BRUNT EM., NEUSCHWANDER-TETRI BA.. *Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial* Hepatology, 2009; 49(1): 80–86.
45. HASHIDA R, KAWAGUCHI T, BEKKI M, OMOTO M, MATSUSE H, NAGO T, ET AL. *Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review.* J Hepatol 2017;66:142–152.
46. HENDERSON NC, SETHI T. *The regulation of inflammation by galectin-3.* Immunol Rev. 2009;230:160–71.
47. HONDA Y, KESSOKU T, SUMIDA Y, ET AL. *Efficacy of glutathione for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: an openlabel, single-arm, multicenter, pilot study.* BMC Gastroenterol. 2017;17:96
48. HOOFNAGLE JH, VAN NATTA ML, KLEINER DE, ET AL; *Non-alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN). Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis.* Aliment Pharmacol Ther. 2013;38:134–43.
49. HOWARD BV, WYLIE-ROSETT J. *Sugar and cardiovascular disease: A statementfor healthcare professionals from the Committee on Nutrition of the Councilon Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American HeartAssociation.* Circulation 2002;106:523–527.
50. HU X, DUAN Z, HU H, *ET AL. Proteomic profile of carbonylated proteins in rat liver: exercise attenuated oxidative stress may be involved in fatty liver improvement.* Proteomics 2013; 13: 1755-64.
51. HYOGO H, YAMAGISHI S, IWAMOTO K, ARIHIRO K, TAKEUCHI M, SATO T, ET AL. *Elevated levels of serum advanced glycation end products in patients with non-alcoholic steatohepatitis.* J GastroenterolHepatol 2007;22:1112–1119.
52. IMAJO K, KESSOKU T, HONDA Y, ET AL. *Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver*

disease than transient elastography. Gastroenterology. 2016;150:626–37.

53. IOANNOU GN, MORROW OB, CONNOLE ML, LEE SP. *Association between dietarynutrient composition and the incidence of cirrhosis or liver cancer in theUnited States population.* Hepatology 2009;50:175–184.
54. ISHIBASHI S, YAMASHITA S, ARAI H, ET AL; K-877-04 Study Group. *Effects of K-877, a novel selective PPARa modulator (SPPARMa), in dyslipidaemic patients: a randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial.* Atherosclerosis. 2016;249:36–43.
55. ITO D, SHIMIZU S, INOUE K, ET AL. *Comparison of ipragliflozin and pioglitazone effects on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, 24-week, openlabel, active-controlled trial.* Diabetes Care. 2017;40:1364–72
56. JENSEN MD, RYAN DH, APOVIAN CM, ARD JD, COMUZZIE AG, DONATO KA, ET AL. *2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society.* J Am Coll Cardiol 2014;63:2985–3023.
57. JIN, X.; SONG, L.; LIU, X.; CHEN, M.; LI, Z.; CHENG, L.; REN, H. *Protective efficacy of vitamins c and e on p,p'-ddt-induced cytotoxicity via the ros-mediated mitochondrial pathway and nf-kappab/fasl pathway.* PLoS ONE 2014, 9, e113257.
58. JOHNSON NA, GEORGE J. *Fitness versus fatness: moving beyond weight loss in nonalcoholic fatty liver disease.* Hepatology 2010; 52: 370-81.
59. KATSIKI N, ATHYROS VG, KARAGIANNIS A, ET AL. *Semaglutide, lipidlowering drugs, and NAFLD.* Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:329–30.
60. KEATING SE, HACKETT DA, GEORGE J, JOHNSON NA. *Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis.* J Hepatol 2012;57:157–166.
61. KEATING SE, HACKETT DA, PARKER HM, O'CONNOR HT, GEROFI JA, SAINSBURY A, ET AL. *Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity.* J Hepatol 2015;63:174–182.
62. KHODADOOSTAN M, ZAMANIDOOST M, SHAVAKHI A, SA-

NEI H, SHAHBAZI M, AHMADIAN M. *Effects of Phlebotomy on Liver Enzymes and Histology of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease.* Adv Biomed Res. 2017;6:12. doi:10.4103/2277-9175.200787

63. KITSON MT, PHAM A, GORDON A, KEMP W, ROBERTS SK. *High-dose vitamin Dsupplementation and liver histology in NASH.* Gut 2016;65:717–718.
64. KITSON MT, ROBERTS SK. *D-livering the message: the importance of vitamin Dstatus in chronic liver disease.* J Hepatol 2012;57:897–909.
65. KOEHLER EM, PLOMPEN EP, SCHOUTEN JN, ET AL. *Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: the Rotterdam study.* Hepatology. 2016;63:138–47.
66. KOOPMAN KE, CAAN MW, NEDERVEEN AJ, PELS A, ACKERMANS MT, FLIERS E, ET AL. *Hypercaloric diets with increased meal frequency, but not meal size, increase intrahepatic triglycerides: a randomized controlled trial.* Hepatology 2014;60:545–553.
67. KWOK R, CHOI KC, WONG GL, ET AL. *Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study.* Gut. 2016;65:1359–68.
68. LAZO M, SOLGA SF, HORSKA A, BONEKAMP S, DIEHL AM, BRANCATI FL, ET AL. *Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes.* Diabetes Care 2010;33:2156–2163.
69. LEITER LA, FORST T, POLIDORI D, ET AL. *Effect of canagliflozin on liver function tests in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Metab. 2016;42(1):25–32.
70. LEUNG C, HERATH CB, JIA Z, GOODWIN M, MAK KY, WATT MJ, ET AL. *Dietaryglycotoxins exacerbate progression of experimental fatty liver disease.* JHepatol 2014;60:832–838.
71. LEVY JR, CLORE JN, STEVENS W. *Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids decrease hepatic triglycerides in Fischer 344 rats.* Hepatology 2004;39:608–616.
72. LI G, HE H. *Hormesis, allostatic buffering capacity and physiological mechanism of physical activity: a new theoretic framework.* Med Hypotheses 2009; 72: 527-32.

73. LI Y., LIU L., WANG B., WANG J., CHEN D.. *Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and metaanalysis.* Biomedical Reports, 2013; 1(1): 57–64..
74. LI, W.; ZHU, X.; SONG, Y.; FAN, L.; WU, L.; KABAGAMBE, E.K.; HOU, L.; SHRUBSOLE, M.J.; LIU, J.; DAI, Q. *Intakes of magnesium, calcium and risk of fatty liver disease and prediabetes.* Public Health Nutr. **2018**, 21, 2088–2095.
75. LIU, Z.; REN, Z.; ZHANG, J.; CHUANG, C.C.; KANDASWAMY, E.; ZHOU, T.; ZUO, L. *Role of ROS and nutritional antioxidants in human diseases.* Front. Physiol. 2018; 9: 477.
76. LOOMBA R, LAWITZ E, MANTRY PS, ET AL. *The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, phase 2 trial.* Hepatology 2018; 67(2): 549-559.
77. LU SC, MATO JM. *S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer.* Physiol Rev 2012;92:1515–42 67.
78. MAGKOS F. *Exercise and fat accumulation in the human liver.* Curr Opin Lipidol 2010; 21: 507-17.
79. MARRA F, TACKE F. *Roles for chemokines in liver disease.* Gastroenterology. 2014;147(3):577–94.
80. MARSO SP, BAIN SC, CONSOLI A, ET AL. SUSTAIN-6 INVESTIGATORS. *Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes.* N Engl J Med. 2016;375:1834–44.
81. MATHURINN P, HOLLEBECQUE A., ARNALSTEEN L. ET AL.. *Prospective study of the long-termeffects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease.* Gastroenterology, 2009; 137(2): 532–540.
82. MATO JM, MARTINEZ-CHANTAR ML, LU SC. *S-adenosylmethionine metabolism and liver disease.* Ann Hepatol 2013;12:183–9.
83. MCPHERSON S, WILKINSON N, TINIAKOS D, ET AL. *A randomized controlled trial of losartan as an anti-fibrotic agent in non-alcoholic steatohepatitis.* PLoS ONE. 2017;12(4):e0175717.
84. MENSINK RP, ZOCK PL, KESTER AD, KATAN MB. *Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and*

on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. Am J ClinNutr 2003;77:1146–1155.

85. MITSUYOSHI H, NAKASHIMA T, SUMIDA Y, ET AL. *Ursodeoxycholic acid protects hepatocytes against oxidative injury via induction of antioxidants.* Biochem Biophys Res Commun. 1999;263:537–42.
86. MIZRAHI M, SHABAT Y, BEN YA'ACOV A, ET AL. *Alleviation of insulin resistance and liver damage by oral administration of Imm124-E is mediated by increased Tregs and associated with increased serum GLP-1 and adiponectin: results of a phase I/II clinical trial in NASH.* J Inflamm Res. 2012;5:141–50.
87. MOON HJ, FINNEY J, RONNEBAUM T, ET AL. *Human lysyl oxidase-like 2.* Bioorg Chem. 2014;57:231–41.
88. MORRIS JN, HEADY JA, RAFFLE PA, ROBERTS CG, PARKS JW. *Coronary heart-disease and physical activity of work.* Lancet 1953;265:1053–1057.
89. MOUSAVI, S.N.; FAGHIHI, A.; MOTAGHINEJAD, M.; SHIASI, M.; IMANPARAST, F.; AMIRI, H.L.; SHIDFAR, F. *Zinc and selenium co-supplementation reduces some lipid peroxidation and angiogenesis markers in a rat model of nafld-fed high fat diet.* Biol. Trace Elem. Res. **2018**, 181, 288–295.
90. MUSSO G, CASSADER M, ROSINA F, GAMBINO R. *Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials.* Diabetologia 2012;55:885–904.
91. NAKADE Y, MUROTANI K, INOUE T, ET AL. *Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis.* Hepatol Res 2017; 47(13): 1417-1428.
92. NEUSCHWANDER-TETRI BA, LOOMBA R, SANYAL AJ, ET AL; *NASH Clinical Research Network. Farnesoid 9 nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial.* Lancet. 2015;385(9972):956–65.
93. NEWTON JL, JONES DE, HENDERSON E, KANE L, WILTON K, BURT AD, ET AL. *Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance.* Gut 2008;57:807–813.

94. NOBILI, V.; REIF, S. *Vitamin D and liver fibrosis: Let's start soon before it's too late.* Gut 2015, 64, 698–699.
95. NOR AZMAN, N.H.E.; GOON, J.A.; ABDUL GHANI, S.M.; HAMID, Z.; WAN NGAH, W.Z. *Comparing palm oil, tocotrienol-rich fraction and alpha-tocopherol supplementation on the antioxidant levels of older adults.* Antioxidants 2018; 7: 7.
96. OKAJIMA A, SUMIDA Y, TAKETANI H, ET AL. *Liver stiffness measurement to platelet ratio index predicts the stage of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease.* Hepatol Res. 2017;47:721–30.
97. ONG JP, PITTS A, YOUNOSSI ZM. *Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease.* J Hepatol. 2008;49:608–12.
98. OSEINI, A.M.; SANYAL, A.J. *Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (nash).* Liver Int. 2017; 37: 97–103.
99. PENKOVA M, DRAGNEVA S, MARINOVA C, IVANOVA R, GULUBOVA M, ANANIEV J, ET AL. *Phlebotomy in the treatment of iron overload in patients with nonalcoholic and alcoholic fatty liver diseases.* Int J Bus Hum Tech. 2012;2:48–51.
100. PERSEGHIN G, LATTUADA G, DE COBELLI F, RAGOGNA F, NTALI G, ESPOSITO A, ET AL. *Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans.* Diabetes Care 2007;30:683–688.
101. PROMRAT K, KLEINER DE, NIEMEIER HM, JACKVONY E, KEARNS M, WANDS JR, ET AL. *Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis.* Hepatology 2010;51:121–129.
102. PUGH CJ, SPRUNG VS, JONES H, RICHARDSON P, SHOJAEE-MORADIE F, UMPLEBY AM, ET AL. *Exercise-induced improvements in liver fat and endothelial function are not sustained 12 months following cessation of exercise supervision in nonalcoholic fatty liver disease.* Int J Obes (Lond) 2016;40:1927–1930.
103. RATZIU V, HARRISON SA, FRANCQUE S, ET AL; GOLDEN-505 INVESTIGATOR STUDY GROUP. *Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor-a and – d, induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening.* Gastroenterology. 2016;150:1147–59.

104. RIVERA CA, ADEGBOYEGA P, VAN ROOIJEN N, ET AL. *Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis.* J Hepatol. 2007;47:571–9.
105. RODRIGUEZ B, TORRES DM, HARRISON SA. *Physical activity: an essential component of lifestyle modification in NAFLD.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2012; 9: 726-31.
106. ROMERO-GÓMEZ M., ZELBER-SAGI S., TRENELL M.. *Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise.* Journal of Hepatology 2017; 67: 829–846.
107. ROSQVIST F, IGGMAN D, KULLBERG J, CEDERNAES J, JOHANSSON HE, LARSSON A, ET AL. *Overfeeding polyunsaturated and saturated fat causes distinct effects on liver and visceral fat accumulation in humans.* Diabetes 2014;63:2356–2368.
108. ROULOT D, ROUDOT-THORAVAL F, NKONTCHOU G, KOUACOU N, COSTES JL, ELOURIMI G, LE CLESIAU H, ZIOL M, BEAUGRAND M. *Concomitant screening for liver fibrosis and steatosis in French type 2 diabetic patients using Fibroscan.* Liver Int. 2017;37:1897–906
109. RYAN MC, ITSIOPOULOS C, THODIS T, WARD G, TROST N, HOFFERBERTH S, ET AL. *The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease.* J Hepatol 2013;59:138–143.
110. RYU S, CHANG Y, JUNG HS, YUN KE, KWON MJ, CHOI Y, ET AL. *Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease.* J Hepatol 2015;63:1229–1237.
111. SAFADI R, KONIKOFF FM, MAHAMID M, ET AL; FLORA GROUP. *The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12:2085–91.
112. SALAS-SALVADO J, BULLO M, ESTRUCH R, ROS E, COVAS MI, IBARROLA-JURADO N, ET AL. *Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of arandomized trial.* Ann Intern Med 2014;160:1–10.
113. SALOMONE F, LI VOLTI G, VITAGLIONE P, MORISCO F,

FOGLIANO V, ZAPPALA A, ET AL.*Coffee enhances the* expression of chaperones and antioxidant proteins inrats with nonalcoholic fatty liver disease. Transl Res 2013;163:593–602.

114. SANTALIESTRA-PASIAS AM, MOURATIDOU T, HUYBRECHTS I, BEGHIN L, CUENCA-GARCIA M, CASTILLO MJ, ET AL. *Increased sedentary behaviour is associated with unhealthy dietary patterns in European adolescents participating in the HELENA study.* Eur J Clin Nutr 2014;68:300–308.

115. SANYAL AJ, ABDELMALEK MF, SUZUKI A, ET AL; EPE-A STUDY GROUP. *No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial.* Gastroenterology. 2014;147:377–84.

116. SANYAL, A.J.; CHALASANI, N.; KOWDLEY, K.V.; MCCULLOUGH, A.; DIEHL, A.M.; BASS, N.M.; NEUSCHWANDER-TETRI, B.A.; LAVINE, J.E.; TONASCIA, J.; UNALP, A.; ET AL. *Pioglitazone, vitamin e, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis.* N. Engl. J. Med. 2010, 362, 1675–1685.

117. SCORLETTI E, BHATIA L, MCCORMICK KG, ET AL; WELCOME STUDY. *Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome*study.* Hepatology. 2014;60:1211–21.

118. SEINO Y, SASAKI T, FUKATSU A, ET AL. *Efficacy and safety of luseogliflozin as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study.* Curr Med Res Opin. 2014;30:1245–55.

119. SEKI K, SHIMA T, OYA H, ET AL. *Assessment of transient elastography in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease.* Hepatol Res. 2017;47:882–9.

120. SEKIYA M, YAHAGI N, MATSUZAKA T, NAJIMA Y, NAKAKUKI M, NAGAI R, ET AL. *Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression.* Hepatology 2003;38:1529–1539.

121. SEKO Y, SUMIDA Y, SASAKI K, ET AL. *Effects of canagliflozin, an*

SGLT2 inhibitor, on hepatic function in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: pooled and subgroup analyses of clinical trials. J Gastroenterol 2018; 53(1):140-151.

122. SEKO Y, SUMIDA Y, TANAKA S, ET AL. *Serum alanine aminotransferase predicts the histological course of non-alcoholic steatohepatitis in Japanese patients.* Hepatol Res. 2015;45:E53–61.

123. SHAH AG, LYDECKER A, MURRAY K, ET AL; NASH CLINICAL RESEARCH NETWORK. *Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7:1104–12.

124. SHARIFI, N.; AMANI, R.; HAJIANI, E.; CHERAGHIAN, B. *Does vitamin d improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial.* Endocrine 2014, 47, 70–80.

125. SHETTY SR, KUMAR S, MATHUR RP, ET AL. *Observational study to evaluate the safety and efficacy of saroglitazar in Indian diabetic dyslipidemia patients.* Indian Heart J. 2015;67:23–6.

126. SHI H, DONG L, DANG X, LIU Y, JIANG J, WANG Y, ET AL. *Effect of chlorogenic acidon LPS-induced proinflammatory signaling in hepatic stellate cells.* InflammRes 2013;62:581–587.

127. SHIBUYA T, FUSHIMI N, KAWAI M, ET AL. *Luseogliflozin improves liver fat deposition compared to metformin in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease: a prospective randomized controlled pilot study.* Diabetes Obes Metab 2018; 20(2):438-442.

128. SHIDFAR, F.; FAGHIHI, A.; AMIRI, H.L.; MOUSAVI, S.N. *Regression of nonalcoholic fatty liver disease with zinc and selenium co-supplementation after disease progression in rats.* Iran. J. Med. Sci. **2018**, 43, 26–31.

129. SHIN, J.Y.; KIM, M.J.; KIM, E.S.; MO, E.Y.; MOON, S.D.; HAN, J.H.; CHA, B.Y. *Association between serum calcium and phosphorus concentrations with non-alcoholic fatty liver disease in korean population.* J. Gastroenterol. Hepatol. 2015, 30, 733–741

130. SHOJAEE-MORADIE F, CUTHBERTSON DJ, BARRETT M, JACKSON NC, HERRING R, THOMAS EL, ET AL. *Exercise training*

reduces liver fat and increases rates of VLDL clearance but not VLDL production in NAFLD. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:4219–4228.

131. SINGH S, SINGH PP, SINGH AG, ET AL. *Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis.* Gastroenterology. 2013;144:323–32.

132. SNOWLING NJ, HOPKINS WG. *Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis.* Diabetes Care 2006;29:2518–2527.

133. ST GEORGE A, BAUMAN A, JOHNSTON A, FARRELL G, CHEY T, GEORGE J. *Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease.* Hepatology 2009;50:68–76.

134. STORLIEN LH, KRAEGEN EW, CHISHOLM DJ, FORD GL, BRUCE DG, PASCOE WS. *Fish oil prevents insulin resistance induced by high-fat feeding in rats.* Science 1987;237:885–888.

135. SUMIDA Y, SEKO Y, YONEDA M; JAPAN STUDY GROUP OF NAFLD (JSG-NAFLD). *Novel antidiabetic medications for nonalcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes.* Hepatol Res. 2017;47:266–80

136. SUMIDA Y, YONEDA M, HYOGO H, ET AL; JAPAN STUDY GROUP OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (JSG-NAFLD). *Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population.* BMC Gastroenterol. 2012;12:2.

137. SUMIDA, Y.; YONEDA, M. *Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH.* J. Gastroenterol. 2018, 53, 362–376.

138. SUZUKI A, LINDOR K, ST SAVER J, LYMP J, MENDES F, MUTO A, ET AL. *Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease.* J Hepatol 2005;43:1060–1066.

139. TAKEDA A, IRAHARA A, NAKANO A, ET AL. *The improvement of the hepatic histological findings in a patient with non-alcoholic steatohepatitis with type 2 diabetes after the administration of the sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin.* Intern Med. 2017;56:2739–44

140. THOMA C, DAY CP, TRENELL MI. *Lifestyle interventions for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review.* J Hepatol 2012;56:255–266.

141. THOMAS DE, ELLIOTT EJ, NAUGHTON GA. *Exercise for type 2 diabetes mellitus.* Cochrane Database Syst Rev 2006:CD002968.
142. THYFAULT JP, RECTOR RS, UPTERGROVE GM, *ET AL. Rats selectively bred for low aerobic capacity have reduced hepatic mitochondrial oxidative capacity and susceptibility to hepatic steatosis and injury.* J Physiol 2009; 587: 1805-16.
143. URIBARRI J, DEL CASTILLO MD, DE LA MAZA MP, FILIP R, GUGLIUCCI A, LUEVANO-CONTRERAS C, ET AL. *Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease.* Advances in nutrition 2015;6:461–473.
144. VALENTI L, MOSCATIELLO S, VANNI E, FRACANZANI AL, BUGIANESI E, FARGION S, ET AL. *Venesection for non-alcoholic fatty liver disease unresponsive to lifestyle counselling-a propensity score-adjusted observational study.* QJM. 2011;104:141–9
145. VAN DER POORTEN D, MILNER KL, HUI J, HODGE A, TRENELL MI, KENCH JG, ET AL. *Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease.* Hepatology 2008;48:449–457.
146. VILAR-GOMEZ E, MARTINEZ-PEREZ Y, CALZADILLA-BERTOT L, TORRES-GONZALEZ A, GRA-ORAMAS B, GONZALEZ-FABIAN L, ET AL. *Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis.* Gastroenterology 2015;149:367–378, [Quiz e314–e365].
147. VILAR-GOMEZ E, YASELLS-GARCIA A, MARTINEZ-PEREZ Y, CALZADILLA-BERTOT L, TORRES-GONZALEZ A, GRA-ORAMAS B, ET AL. *Development and validation of a noninvasive prediction model for nonalcoholic steatohepatitis resolution after lifestyle intervention.* Hepatology 2016;63:1875–1887.
148. VITAGLIONE P, MORISCO F, MAZZONE G, AMORUSO DC, RIBECCO MT, ROMANO A,ET AL. *Coffee reduces liver damage in a rat model of steatohepatitis: theunderlying mechanisms and the role of polyphenols and melanoidins.* Hepatology 2010;52:1652–1661.
149. VOS MB, MCCLAIN CJ. *Fructose takes a toll.* Hepatology 2009;50:1004–1006.

150. VU V, BUI P, EGUCHI M, XU A, SWEENEY G. *Globular adiponectin induces LKB1/AMPK-dependent glucose uptake via actin cytoskeleton remodeling.* J Mol Endocrinol 2013; 51: 155-65.
151. WEI, J.; LEI, G.H.; FU, L.; ZENG, C.; YANG, T.; PENG, S.F. *Association between dietary vitamin c intake and non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study among middle-aged and older adults.* PLoS ONE 2016, 11, e0147985.
152. WESTON CJ, SHEPHERD EL, CLARIDGE LC, ET AL. *Vascular adhesion protein-1 promotes liver inflammation and drives hepatic fibrosis.* J Clin Invest. 2015;125:501–20.
153. XIAO G, ZHU S, XIAO X, ET AL. *Comparison of laboratory tests, ultrasound, or MRE to detect fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis.* Hepatology. 2017;66:1486–501
154. YOKOHAMA S, YONEDA M, HANEDA M, ET AL. *Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis.* Hepatology. 2004;40:1222–5.
155. YONEDA M, YONEDA M, MAWATARI H, ET AL. *Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).* Dig Liver Dis. 2008;40:371–8.
156. YOUNOSSI ZM, KOENIG AB, ABDELATIF D, FAZEL Y, HENRY L, WYMER M. *Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes.* Hepatology 2016;64:73–84.
157. ZEIN CO, YERIAN LM, GOGATE P, ET AL. *Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial.* Hepatology. 2011;54:1610–9.
158. ZELBER-SAGI S, LOTAN R, SHLOMAI A, WEBB M, HARRARI G, BUCH A, ET AL. *Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up.* J Hepatol 2012;56:1145–1151.
159. ZELBER-SAGI S, NITZAN-KALUSKI D, GOLDSMITH R, WEBB M, ZVIBEL I, GOLDINER I, ET AL. *Role of leisure-time physical ac-*

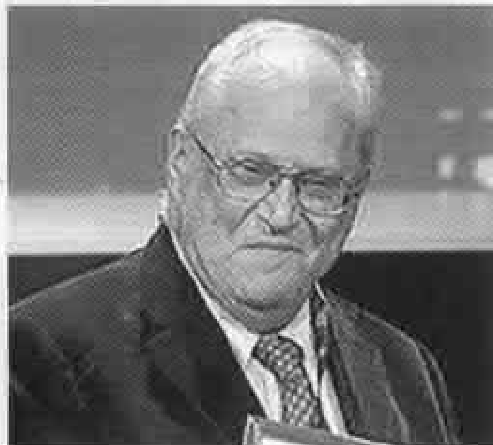
tivity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. Hepatology 2008;48:1791–1798.

160. ZHANG HJ, HE J, PAN LL, MA ZM, HAN CK, CHEN CS, ET AL. *Effects of moderate and vigorous exercise on nonalcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial.* JAMA Intern Med 2016;176:1074–1082.

161. ZHANG HJ, PAN LL, MA ZM, CHEN Z, HUANG ZF, SUN Q, ET AL. *Long-term effect of exercise on improving fatty liver and cardiovascular risk factors in obese adults: A 1-year follow-up study.* Diabetes Obes Metab 2017;19:284–289.

9.3 Cuvând de inchiere

Aş vrea să expun evenimentele care au fost la baza creşterii interesului personal asupra bolii ficatului gras nonalcioolic. La o stagiere de gastroenterologie în Torino Italia care o avut loc în 2004 m-am cunoscut cu Profesorul Mario Rezzetto, unul din pilonii hepatologiei moderne, care a descoperit virusul hepatic Delta. Domnul profesor mi-a făcut cunoştinţă cu doamna profesor Elisebetta Bugianesi, care cu timpul a devenit unul din experţii europeni a BFGNA şi cu care am elaborat un proect de cercetare privind hepatita cronică virală tip C şi steatoza hepatică. La acel moment problema steatozelor hepatice nonalcoolice era la inceput de cale, dar volumul datelor ştiinţifice creştea extreme de rapid. Prin anul 2008 am apelat la Elisabetta Bigianesi cu ideia de a lansa un studiu a BFGNA în Republica Moldova. Colectarea pacienţilor cu această patologie o necesitat o studiere aprofundată a modalităţii de stratificare şi excludere pacentilor cu alte patologii hepatice. Cea mai mare problema era în calcularea volumului de alcool consumat şi în acest moment deficil am fost ajutată de Elisabetta cu chestionare speciale, care permiteau efectuarea acestor calculi.



Mario Rizzetto, *Torino Italia*



Elisabetta Bugianesi, *Torino, Italia*

Prima prezentare a rezultatelor studiului a fost expusă în Viena în 2010 la Congresul Intenaţional al Asociaţiei Europene a Studiului Ficatului. Tot acolo



Stefano Bellentani, *Modena, Italia*

am fost prezentată de către Prof Bugianesi lui Profesor Stefano Ballentani. Pe parcursul studiului a apărut necesitatea unei aprecieri mai concrete a steatozei hepatice prin metoda ecografică și Profesorul Ballentani m-a sfătuit să folosesc scorul ecografic pentru steatoza hepatica nonacoolica lui Hamaguci. Practicând ecografia, am însușit acest scor și l-am folosit pentru includerea pacienților în studiu. Multumesc din suflet acestor personalități notorii, care Dumezeu lea pus în calea mea.

Instituțiile medicale care au furnizat pacienții pentru studiu au inclus: Secția Hepatologie, Spitalul Clinic Republican (șefa secției Cojocaru Maria), Secția Cardiologie, Spitalul Clinci Central Feroviar (șeful secției Pereteatco

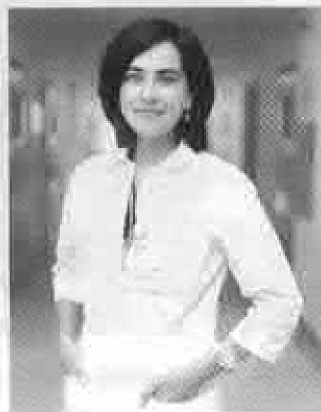
Alexandru), Secția de Cardiopatii ischemice (șef secției Ivanov Victoria), cărora îi aduc sincere mulțumiri pentru susținerea și ajutor acordat.



Cojocaru Maria
Secția Hepatologie
SCR



Pereteatco Alexandr
Secția Cardiologie
Spitalul Central Feroviar



Ivanov Victoria
Secția Cardiopatie ischemică, Inst. de Cardiologie

În anii 2010-2015 activ am promovat rezultatele studiului la forumuri Europene de specialitate. În 2011 a fost prezentată lucrarea "How elevated gamma-glutamiltransferase activity influence cardiovascular risk profile in patient with liver steatosis" la Berlin în cadrul Congresului Intenațional al Asociației Europene a Studiului Ficatului.

HOW ELEVATED GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE ACTIVITY INFLUENCE CARDIOVASCULAR RISK PROFILE IN PATIENT WITH LIVER STEATOSIS?

A. Peltec[1*], V. Ivanov[2], A. Pereteatco[1], V. Dumbrava[1], M. Popovici[2]

Background:

Aim:

Methods:

Results

Conclusion:
1. Elevated gamma-glutamyltransferase activity influence cardiovascular risk profile in patient with liver steatosis
2. Measurement of GGT activity may be useful in predicting cardiovascular risk

EASL

THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS 2011

În 2013 a fost realizat studiu de influență nivelului hemoglobinei asuprta riscurilor cardiovasculare. Rezultate studiului au fost prezentate în Amsterdam la Congresul Intenațional a al Asociației Europene a Studiului Ficatului.

MAY HEMOGLOBIN BE A MEDIATOR OF INCREASED CARDIOVASCULAR RISK IN NAFLD?



Peltec Angela[1], Ivanova Victoria[2], Dumbrava Vlada[1], Popovici Mihail[2]

Background:

Aim:

Methods:

Results:



Conclusion:

Elevated hemoglobin level (more than 152 g/L) influence cardiovascular risk profile in patient with NAFLD.

Measurement of hemoglobin level may be useful in predicting cardiovascular risk in patient with NAFLD.



THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS 2013

IS ASPIRINE USE A PROTECTOR FACTORS OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE?

Peltec A[1]*, Ivanova V[2], Curocichin G[3], Munteanu A[4], Dumbrava V[1], Popovici M[2]

Background:

Aim:

Methods:

Results

Patient with NAFLD were
more likely to be obese,
physically inactive,
have diabetes

This group were less frequently use aspirin, than patient from control group

regular aspirin use was inversely associated with
a lower prevalence of NAFLD
Odds ratio = 0,25 ;
95% confidence interval - 0,12–0,42,
p < 0,01



Conclusion:

Regular aspirin use (≥ 15 times per month) associated with a lower prevalence of NAFLD in case of patient with arterial hypertention and may be had a protective effect in development of nonalcoholic fatty liver disease



THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS 2015

IS HEMOGLOBIN LEVEL PREDICTED THE STAGE OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE UNRELATED WITH THE METABOLIC SYNDROMES?

Peltec Angela[1], Ivanova Victoria[1], Curocichin Ghenadii[1], Munteanu Andrei[4], Dumbrava Vlada[1]

Background: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) unrelated to the metabolic syndrome (MS) ... hepatic fat accumulation.
Aims: ... **association between hemoglobin level (Hb) and advanced liver fibrosis and elevated ALAT.**
Methods: A cross-sectional study was performed among the 167 patients ... who had NAFLD. ... **NAFLD Fibrosis Score** was calculated for separate patients with and without advanced fibrosis ... Alanine aminotransferase (ALT) >30U/L was defined as elevated ALT. **Hemoglobin concentration was divided into age- and sex-dependent quintiles to evaluate the association of Hb level with advanced fibrosis.**

Results: A total of 99 (60%) patients with NAFLD met the criteria for the MS, while the remaining 68 did not.



After adjusting **for elevated ALAT**, compared **Q1 vs Q3 Hb level OR=2,26**; 95%CI 0,66-7,70 and **Q1vs Q4 Hb level OR=2,62**;95%CI 0,65-10,48 **NAFLD unrelated to the MS with elevated ALT** were associated with **increased Hb level**

Participants who had **NAFLD without MS** were comparable ...
After adjusting **for advance fibrosis**, compared with **the lowest quintile (Q1)** ... **third quintile (Q3)** ... **odds ratios 0,14** ... **the lowest quintile (Q1)** ... **highest quartile (Q4)** ... **odds ratios 0,10** ...

Conclusion: **Increased hemoglobin in NAFLD without MS** were **associated with elevated ALT**, but not with advanced fibrosis.



24th CONFERENCE OF ASIAN PACIFIC ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER
Istanbul, Turkey, March 12 – 15, 2015

Lucrarea prezentată în 2013 în Amsterdam a fost activ discutată la nivel intenațional (https://www.medpagetoday.org/meetingcoverage/easl/38730). Am primit o invitația de la revista Word Journal of Hepatology pentru a intra în comitetul de redacție în calitate de expert pe BFGNA, unde din 2014 am efectuat mai mul de 40 de recenții pe articole științifice din domeniu.

MEDPAGE TODAY

Meeting Coverage > EASL

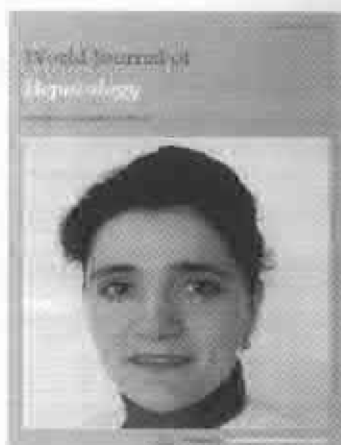
Hemoglobin May Be Toxic for Diseased Liver

by John Gever, Deputy Managing Editor, MedPage Today April 29, 2013

AMSTERDAM — High levels of hemoglobin may be dangerous in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), with bleeding a potential remedy, researchers said here.

NAFLD patients undergoing periodic phlebotomy for 2 years in an open-label, randomized trial showed significant declines in alanine and aspartate aminotransferase (ALT, AST) levels and improvements in liver tissue histology relative to an untreated control group, according to Luca Valenti, MD, of the University of Milan in Italy, and colleagues.

And, in a separate study led by Angela Peltec, MD, of the University of Medicine and Pharmacy in Kishinev, Moldova, NAFLD patients in the highest quartile of hemoglobin (more than 152 g/L) had significantly poorer cardiovascular risk profiles than those in the lowest (less than 128.5 g/L).



În următorii ani apar publicații și prezentări la foruri științifice naționale și de peste hotare: publicații la Congresul Intenațional EASL din 2011 Berlin, 2013 Amsterdam, 2015 Viena; prezentări orale la Conferința Romtransplant din București din 2014, la Congresul APASL din Istambul 2015;

În 2013 a luat start programul de transplant hepatic din Republica Modlova, condus de Academician AȘ RM Vladimir Hotineanu și Profesor univeristar Adrian Hotineanu, care a fost declanșat cu ajutorul echipei chirurgicale din Institutul Clinic Fundeni, București, Romania, sub conducerea Profesorului univeristar Irinel Popescu și implicarea extrem de importantă a Conferențiarului universitar Vlad Brașoveanu.



Vladimir Hotineanu
Academician AȘ RM, dr. hab.șt. med.



Irinel Popescu
Prof. universiatar, doctor în medicină



Adrian Hotineanu
Profesor universitar, dr.hab.șt.med.



Vlad Brașoveanu
Conf. universitar, doctor în medicină

În acest context apare ideia de a evalua donarorii de ficat vii privind influența steatozei hepatice asupra evoluției postorepatorii (primile date fiind raportate încă în 2014 la Conferința Romtransălant, București, Romania). În 2015 fiind la un stagiu prictic la Institutul Clinic Fundeni am apelat la Profesor universitar Irinel Popescu, care a fost de acord pentru continuarea colaborării academice. Domnul Conferențiar universitar Vlad Brașoveanu mi-a oferit datele privind donatorii vii din Centrul de Transplant din București, în final acceptând să devină un conducător prin cotutelă a tezei de habilitat.

Doamna Profesor Dumbrava, fondatorul școlii de gastroenterologie din Republica Modlova, a fost la baza ideie de a introduce în studiu biosiile hepatice, de a evalua și valida scorul ecografic folosit pentru evaluarea pacienților cu steatoza


Vlada Tatiana Dumbrava
Profesor universitar


Grigorii Ivancov
Chirurg


Natalia Taran
Confer. cercetatăror

hepatică. Cu echipa chirurgicală a Secției de Chirurgie Biliopancreatică, Spitalului Clinic Republican "Timofei Moșneaga" (șef secției Adrian Hotineanu) și cu colegii din echipa de transplant hepatic Grigorii Ivancov, Sergiu Burgoci, Vitalii Sârghi, Dumitru Cazacu, Natalia Taran și Andrei Munteanu (morfopatolog) am putum să realizăm și această problemă. Aduc sincere mulțumiri echipei.


D. Talpa - anestezist, G. [illegible] - chirurg, A. Holin[illegible] univer., chirurg

În anul 2016 au apărut toate premizele de aprobare a temei pentru teza de doctor habilitat. Şeful Disciplinei de Gastroenterologie Profesor universitar Eugen Tcaciuc a fost persoana care a avut încredere în mine şi m-a susţinut în toate iniţiativele, pentru ce îi aduc sincere mulţumiri. Am avut norocul şi onoarea ca Directorul Departamentului de Medicină Internă Profesorul universitar Sergiu Matcovschii să accepte conducerea ştiinţifică a tezei, Dumnealui


Eugen Tcaciun
Profesor universitar


Sergiu Matcovschii
Profesor universitar

fiind redactorul ştiinţific a acestei lucrări. Doamna Profesor Ivanov Victoria cu deosebită amabilitatea a fost de acord să devină consultantul ştiinţific a tezei.

Aşa dar, ultimii 10 ani de activitate ştiinţifică, clinică şi didactică au fost în mare parte consacrate problemei bolii ficatului gras nonalcoolic în cele mai di-

ferite aspecte. Sper că această lucrare să aducă cititorului o înțelegere că cel mai important în viața unui om este comunicarea. Istoria desfășurării acestui studiu a parcurs mai multe etape, cu o sumedenie de peripeții și aventuri, dar numai comunicând cu foarte mulți oameni, care au fost extrem de receptivi și amabili, bătând la ușa multor somități din medicina natională și europeană, am înțeles că în viață este posibil absolut totul! Principalul lucru este să știi ce dorești!

Aduc sincere mulțumiri oamenilor pe care le-am întâlnit pe drumul vieții mele în acești ani zgomotoși și sper că experiența căpătată să fie un pilon în activitatea mea de viitor.

Angela Peltec,2019